

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1958

THÈSE

POUR

N° 781

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

René, Michel TOSTAIN

Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 13 juin 1929, à Paris-16^e

Présentée et soutenue publiquement le

195

A PROPOS

DE TROIS CAS D'ANÉMIE

OBSERVES EN MILIEU MAROCAIN

Président : M. J. BERNARD, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE R. FOULON

29, RUE DEPARCIEUX, 29

1958

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1958

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

René, Michel TOSTAIN

Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 13 juin 1929, à Paris-16^e

Présentée et soutenue publiquement le

195

A PROPOS

DE TROIS CAS D'ANÉMIE

OBSERVES EN MILIEU MAROCAIN

Président : M. J. BERNARD, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE R. FOULON

29, RUE DEPARCIEUX, 29

1958

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Bénard (H.), Brocq (P.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Carnot (P.), Chabrol (Et.), Champy (C.), Chevassu (M.), Debré (R.), Delbet (P.), Donzelot (E.), Gastinel (P.), Guillaïn (G.), Halphen (E.), Harvier (P.), Laroche (G.), Laubry (Ch.), Lemaître (F.), Lévy-Solal (E.), Lhermitte (J.), Lian (C.), Loeper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Mulon (P.), Olivier (E.), Richet (Ch.), Sannié (Ch.), Sézary (A.), Tanon (L.), Velter (E.).

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut

ASSESSEUR Jean VERNE

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	CORDIER (G.)
Anatomie pathologique	DELARUE (A.)
Bactériologie	FASQUELLE (R.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique de cardiologie	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon
	Cochin
	Hôtel-Dieu
	Salpêtrière
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire	DE GAUDART-D'ALLAINES (F.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédie	FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire	MONOD (R.)
Clinique gynécologique	FINCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang	CHEVALLIER (P.)
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE (T.)
Cliniques médicales	Bichat
	Broussais
	Cochin
	Hôtel-Dieu
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médicale propédeutique	DE GENNES (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition	MOREAU (R.)
Clinique de neuro-chirurgie	BARIÉTY (M.)
Cliniques obstétricales	DEBRAY (C.)
	PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)
Clinique d'obstétrique et de gynécologie	Boulin (R.)
	PETIT-DUTAILLIS (D.)
Clinique ophtalmologique	LACOMME (M.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	VARANGOT (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie	LANTUÉJOU (P.)
Clinique psychiatrique infantile	RENARD (G.)
Clinique de puériculture	AUBIN (A.)
Clinique rhumatologique médicale et sociale	BERNARD (E.)
Clinique stomatologique	HEUYER (C.)
Clinique thérapeutique chirurgicale	LELONG (M.)
Clinique thérapeutique médicale	COSTE (F.)
	DECHAUME (M.)
	SÉNÈQUE (J.)
	LEMAIRE (A.)

Clinique urologique	FEY (B.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Génétique médicale	LAMY (M.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	SOULIÉ (P.)
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et clinique de la première enfance	TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (C.)
Médecine légale	PIÉDELIEVRE (R.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Parasitologie et histoire naturelle médicale	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	LENÈGRE (J.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (chaire à titre personnel)	MERKLEN (F.)
Pathologie médicale	DECOURT (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	GARCIN (J.)
Pédiatrie sociale	MARIE (J.)
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD (R.)
Physico-chimie médicale (chaire à titre personnel)	DOGNON (A.)
Physiologie	BINET (L.)
Physique médicale	STROHL (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale	PATEL (J.)
Thérapeutique	BROUET (G.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

MM.		MM.	
Anatomie . . .	{ DELMAS (A.) <i>pr. s. ch.</i>	Neurologie . . .	LHERMITTE (F.)
	{ CABROL (C.)	Obstétrique . . .	{ GRASSET (J.)
	{ DEBEYRE (J.)		{ LE LORIER (G.)
	{ OLIVIER (G.)		{ LEPAGE (F.)
Anatomie pathologique . .	{ GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) <i>pr. s. ch.</i>		{ MERGER (R.)
	{ BUSSET (F.)	Ophtalmologie . .	{ MORIN (P.)
	{ GOUYGOU (Ch.)		{ RAVINA (J.)
Bactériologie . .	{ NÉVOT (A.) <i>pr. s. ch.</i>		{ ROBEY (M.)
	{ CHRISTOL (D.)		{ BRÉGEAT (P.)
Biochimie médicale . . .	{ ETTORI (J.) <i>pr. s. ch.</i>	Orthopédie . . .	JUDET (R.)
	{ DESGREZ (P.)	Oto-rhino- laryngologie . .	{ AUBRY (M.)
	{ POLONOVSKI (J.)		{ MADURO (R.)
	{ SCHAPIRA (R.)	Parasitologie . .	{ BRUMPT (L.-C.)
Biologie médicale	Bourlière (F.)		{ CHABAUD (A.)
Dermato- Syphiligraphie .	DUPERRAT (F.)		{ ABOULKER (P.)
Embryologie . .	Tuchmann-Duplessis (H.)		{ BARCAT (J.)
Histologie . . .	{ COUJARD (R.)	Pathologie chirurgicale . .	{ BAUMANN (J.)
	{ N...		{ CAUCHOIX (J.)
	{ N...		{ DUBOST (C.)
	{ N...		{ FAUREL (J.)
Hydrologie . . .	CORNET (A.)		{ FLABÉAU (F.)
Hygiène	{ BOYER (J.) <i>pr. s. ch.</i>		{ GERMAIN (A.)
	{ DEPARIS (M.) <i>pr. s. ch.</i>		{ GOSSET (J.)
Maladies infectieuses . . .	BASTIN (R.)		{ LAURENCE (G.)
Médecine légale {	{ DEROBERT (L.) <i>pr. s. ch.</i>		{ LORTAT-JACOB (J.)
	{ GAULTIER (M.)		{ MATHEY (J.)
	{ HADENGUE (A.)		{ OLIVIER (Cl.)
Médecine du travail . . .	ALBAHARY (C.)		{ POILLEUX (F.)
Neuro-chirurgie	DAVID (M.)		{ THOMERET (G.)
		Pathologie expérimentale . .	{ VERNE (J.-M.)
			{ LOEPER (J.)
			{ MAURICE (P.)

	MM.		MM.
Pathologie médicale	BOLDIN (G.)	Pharmacologie . .	CHEYMOL (J.) <i>pr. s. ch.</i>
	BOUVIER (J.-B.)		LEVY (Mlle J.) <i>pr. s. ch.</i>
	BRICAIRE (H.)	Physiologie . . .	BARJETON (D.) <i>pr. s. ch.</i>
	BRISAUD (H.)		PARROT (J.) <i>pr. s. ch.</i>
	CASTAIGNE (P.)		DEJOURS (P.)
	CONTE (M.)	Physique médicale	DJOURNO (A.) <i>pr. s. ch.</i>
	DEROT (M.)		GOUGEROT (L.)
	DOMART (A.)	Pneumo- Phtisiologie . .	KREIS (B.)
	LAMOTTE (M.)		PICHOT (P.)
	LAROCHE (C.-P.)	Psychiatrie . . .	PICHOT (P.)
	MACREZ (Cl.)		MICHAUX (L.)
	MILLIEZ (P.)	Psychiatrie infantile	MICHAUX (L.)
	PÉQUIGNOT (H.)		MICHAUX (L.)
	PERRAULT (M.)	Rhumatologie . .	DELBARRE (F.)
	RAMBERT (P.)		DELBARRE (F.)
	ROYER (P.)	Stomatologie . .	CERNÉA (P.)
	THIEFFRY (St.)		CHAPUT (Mme A.)
Pédiatrie	TURIAF (J.)	Thérapeutique .	CHASSAGNE (P.)
	WOLFFROMM (R.)		CHASSAGNE (P.)
	N...	Urologie	KUSS (R.)
	JOSEPH (R.)		KUSS (R.)
	MOZZICONACCI (P.)		
	POLONOVSKY (Cl.)		

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

	MM.		MM.
Clinique chirurgicale . . .	AMELINE (A.)	Clinique obstétricale . . .	MAYER (M.)
	HUGUIER (J.)		
	LÉGER (L.)	Clinique ophtalmologique	OFFRET (G.)
	PADOVANI (P.)		
	ROUX (M.)	Clinique pédiatrique . . .	LAPLANE (R.)
Clinique médicale	DREYFUS (Gilbert)		
	HAGUENAU (J.) <i>pr. s. ch.</i>	Clinique psychiatrique . .	BARUK (H.)
	KOURILSKY (R.)		
	MARCHAL (G.)		
Clinique neurologique . .	DE SÈZE (S.)		

Secrétaire général de la Faculté M. MOREL (J.)
 Secrétaire Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur, chargé de la direction M. le Docteur HAHN (A.)
 Conservateur Mlle GOICHON (A.)
 Bibliothécaires } Milles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.),
 LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON PERE

*Dont les avis éclairés m'ont si souvent
manqué.*

A MA MERE

*Dont l'inlassable dévouement m'a permis
de mener à bien ces études.
En témoignage de ma profonde affection.*

A MA FEMME

*Dont la grande compréhension m'est une
aide précieuse.*

A NOTRE MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR JEAN BERNARD

Professeur de la Chaire Médicale et Sociale de Cancérologie
à la Faculté de Médecine de Paris

Médecin des Hôpitaux
Officier de la Légion d'Honneur

*Avec notre reconnaissance pour nous
avoir fait l'honneur de bien vouloir prési-
der cette thèse.*

A NOS JUGES

En hommage respectueux.

A NOS MAITRES DE LA FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

*Pour l'enseignement qu'ils nous ont
donné.*

A NOS MAITRES EN EXTERNAT

*Qui ont contribué à notre formation
médicale.*

A MADemoisELLE LE DoctEUR DELON

Médecin-Chef en Service de Pédiatrie
de l'Hôpital Maurice-Gaud, à Casablanca

Qui nous a suggéré l'objet de ce travail.

AU DoctEUR MASINGUE

Médecin à l'Hôpital de Mazagan

*Dont la conscience et la compétence
médicales nous ont été une aide et un
exemple.*

A NOS CAMARADES D'EXTERNAT DES HOPITAUX DE PARIS

INTRODUCTION

Il nous a été donné au cours de notre service militaire nous trouvant alors à Mazagan d'observer, en l'espace de quelques mois deux cas d'anémie grave.

Par certains de leurs aspects inhabituels au Maroc, ils nous ont paru nécessiter une étude approfondie.

Nous avons été gênés dans nos recherches par le relatif isolement où nous nous trouvions.

De même la mentalité autochtone, encore marquée par les anciens rites de sorcellerie, conçoit mal qu'une maladie ne guérisse pas d'emblée par nos procédés européens considérés plus ou moins comme magiques, et qu'une observation prolongée soit nécessaire.

Nos observations apparaîtront donc sous bien des angles, incomplètes. Les lacunes, tant cliniques que biologiques, y sont nombreuses.

Les éléments positifs n'en demeurent pas moins remarquables et nous paraissent justifier la discussion qui suivra leur exposition.

Cependant que notre Conclusion, restant marquée au sceau de l'incomplétude des examens de laboratoire, c'est en quelque sorte, sur une question que nous terminerons cette étude.

OBSERVATIONS

Nous présentons ici trois observations.

— La première, nous la devons à l'amabilité de Mademoiselle le Docteur DELON, Médecin-chef du Service de Pédiatrie de l'Hôpital Maurice-Gaud, à Casablanca, qui a bien voulu nous guider dans ce travail.

— Les deux autres, nous les avons consignées à l'Hôpital de Mazagan et réclapons votre indulgence pour les évidentes lacunes qu'elles présentent.

* *

OBSERVATION N° I

L'enfant Hassan ben Abdelkader, âgé de vingt-six mois, est envoyé d'urgence dans le service de pédiatrie de l'hôpital Maurice-Gaud, à Casablanca, le 16 mars 1955 pour « anémie grave ». Ses parents sont d'un douar voisin de Boucheron, à une soixantaine de kilomètres de Casablanca.

Il pèse 8.300 kg, sa face au teint pâle et jaunâtre a un aspect « mongoloïde » ou mieux « orientaloïde » qui frappe, même chez un Marocain : prognatisme du maxillaire supérieur et saillie des pommettes, narines regardant en avant et discret affaissement de la racine du nez, lèvre supérieure épaissie, recouvrant mal des dents cariées au collet.

A l'examen :

Amaigrissement intense du thorax et des membres supérieurs, abdomen étalé, mou, volumineux, infiltration des membres inférieurs par un œdème dur, rosé, peu douloureux. Pas de signes stéthoscopiques pulmonaires, malgré une dyspnée nécessitant la cloche à oxygène pendant 24 heures. Le foie déborde de 4 travers de doigt, la rate est palpable par son pôle inférieur. Rien à signaler au point de vue urinaire, cutané et nerveux. L'enfant a 39°5 de fièvre.

Divers examens sont pratiqués le lendemain de son entrée :

— la numération globulaire montre une anémie à 1.320.000 G.R. — Hémoglobine : 3,90 %. — Hématocrite : 12 %. — V.G.M. : 90 n^s. — Tendance à la macrocytose.

— la formule blanche :

Leucocytes : 8.200 G.B dont : Poly neutro : 71 %. — Lympho : 25 %. — Mono : 4 %.

La cuti-réaction est négative.

L'urée sanguine est à 0,20 g.

Les protides totaux à 27,50 g dont : sérine 20 g et globuline 7,50 g.

Le culot urinaire est normal.

La température de l'enfant revient à la normale en 48 heures et devant ce tableau d'anémie avec hépato et splénomégalie s'accompagnant d'hypoprotidémie, une transfusion de 150 cm³ de sang (l'enfant appartient au groupe O Rh +) est décidée et pratiquée le 19 mars.

Cette transfusion amène une fonte des œdèmes très importante : le poids de l'enfant passe de 8,600 kg à 8 kg, puis à 7,300 kg le 23 mars.

L'état de l'enfant s'améliore progressivement et de nouveaux examens sont pratiqués le 23 mars.

— la numération globulaire montre :

G R : 2.140.000/mm³. — Hb : 6,50 g %. — Ht : 21 %. — V.G.M. : 97 n^o.

— la formule blanche :

Leucocytes : 8.200 GB dont : Poly neutro : 45. — Baso : 2. — Lympho : 26,5.

— Mono : 5. — Myélocyte : 10. — Méta myélo : 3,5. — Débris : 13.

Pas d'hématies en cible, anisocytose, tendance à la macrocytose.

Légère polychromatophilie. Erythroblastes 1 % des leucocytes.

L'électrophorèse sérique montre une nette augmentation des γ -globulines.

Albumine : 27 g. — α 1 : 8,27. — α 2 : 9,74. — β : 13,99. — γ : 40,04.

Urée : 0,20 g. — Cholestérol : 1,20 g. — Calcémie : 0,85 g.

Phosphatases alcalines 3, (5 U.B. — Glycémie/0,75 g).

Après ces résultats, une nouvelle transfusion de 150 cm³ est effectuée et un traitement polyvitaminique entrepris.

L'état de l'enfant s'améliore, il perd totalement ses œdèmes, arrivant le 25 mars au poids de 7 kg pour récupérer ensuite peu à peu. Son teint et ses muqueuses se recolorent. Amené presque mourant, il commence à s'alimenter et même tient assis dans son lit.

Le 1^{er} avril : nouvelle numération qui donne :

G R : 2.160.000. — Hb : 7,02. — Ht : 20. — V.G.M. : 92.

Réticulocytes : 16.000.

Leucocytes : 20.000 dont : Poly neutro : 38. — Eosino : 2. — Métamyélo : 3.

— Lympho : 51. — Mono : 6. — Thrombocytes : 110.000 mm³. — Erythroblastes : 4 % des leucocytes. — Normocytose, hypochromie.

L'enfant s'améliore et sort le 5 avril pesant alors 7,400 kg, n'ayant plus aucun œdème.

Le 22 avril : il revient, rose, coloré, pesant 7,800 kg et une nouvelle numération est faite qui donne :

G R : 3.610.000. — Hb : 11,70 g. — Ht : 35. — V.G.M. : 97.

Réticulocytes : 0,2 %. — Thrombocytes : 250.000. — Tendance à la macrocytose.

Leucocytes : 11.200, dont : Poly neutro : 48. — Baso : 0,5. — Lympho : 41.

— Mono : 7. — Plasmocytes : 1,5.

Les protides totaux sont alors à 80 g dont 31 de sérine et 49 de globulines. L'électrophorèse sérique montre une très légère augmentation des globulines qui

sont toutefois diminuées par rapport aux examens antérieurs. L'étude de l'hémoglobine, faite le 23 mars et le 22 avril, donne des résultats superposables.

a) L'hémoglobine a migré en une seule fraction à une vitesse correspondant à celle de l'hémoglobine adulte.

b) Etude en solution alcaline : pas d'hémoglobine alcalino-résistante, hémoglobine fœtale : néant.

La résistance globulaire examinée à l'entrée dans le service et le 22 avril a été trouvée normale.

Pendant les trois semaines de son hospitalisation de nombreuses radiographies de cet enfant ont été pratiquées :

— Le crâne présente un épaississement du frontal, surtout dans sa partie interne, et de l'occipital qui a un aspect lamelliforme alors que les pariétaux sont amincis.

— La table interne de ces os est nettement visible, l'externe a disparu.

— Les travées osseuses sont disposées perpendiculairement aux tables de la voûte, réalisant l'aspect en poil de brosse bien connu.

— Sur le cliché de face, on voit nettement la fontanelle antérieure à peine soudée.

— Il est difficile d'apprécier l'épaississement des os de la face, cependant les malaires semblent plus denses que normalement.

— La colonne vertébrale paraît normale; mais les vertèbres lombaires montrent un aspect géodique discret.

— Les os longs sont très transparents, leur cavité médullaire est élargie, ceci surtout aux radius, cubitus, tibia, péroné, où les corticales sont particulièrement minces les humérus et les fémurs sont larges avec travées osseuses mal dessinées et corticales peu marquées; il n'y a pas d'aspect géodique de ces os longs. Il n'y a pas non plus d'ostéoporose.

Le sang des parents et de la famille de cet enfant n'a pu être étudié, les examens ayant été refusés.

Cliniquement, aucun des membres de la famille ne présentait de troubles. Le jeune Hassan avait une sœur jumelle absolument normale, tant au point de vue faciès qu'au point de vue hépato-splénique.

Tel est le premier cas observé au Maroc ayant évoqué pour ceux qui l'ont consigné une thalassémie. Cependant, à son propos, ils concluent :

« Cliniquement, tout fait penser à une thalassémie : aspect spécial du visage, anémie, hépato-splénomégalie.

« Radiologiquement, l'atteinte du crâne et son épaississement avec « poil de brosse », la disparition de la médullaire des os longs, rappellent de fort près les lésions décrites dans l'anémie de Cooley, et « l'examen hématologique montrant une anémie intense, coïncidant « d'ailleurs avec une poussée thermique, évoque les crises de déglobulisation présentées par ces malades.

« Cependant, un certain nombre de critères, et des plus importants, manquent :

« — Il n'a pas été trouvé d'hématies en cible. .

« — Il y a tendance à la macrocytose.

« — Il n'y a pas d'hémoglobine fœtale.

« — La résistance globulaire est normale. »

OBSERVATION N° II

La deuxième observation que nous vous proposons maintenant est, hélas ! très incomplète. Nous en verrons les raisons ainsi que les éléments justifiant sa présence dans notre étude.

Il s'agit de la jeune Najia ben Mohamed, âgée d'environ deux ans, adressée à l'hôpital de Mazagan le 15 décembre 1957 par le dispensaire de prévention maternelle et infantile devant l'aspect en plateau de la courbe de poids, la constatation d'un certain degré d'anémie et d'une splénomégalie.

D'emblée, on est frappé chez cette enfant par l'extrême pâleur des téguments et des muqueuses ainsi que par son aspect nettement dystrophique :

— Le crâne apparaît comme trop développé par rapport au reste du corps. Sa forme est très particulière avec nette saillie des bosses pariétales et occipitales lui donnant, vu d'en haut, un aspect trapézoïdal à grande base postérieure.

— Au niveau de la face : le front est élargi, les pommettes un peu saillantes, le nez épaté, la mâchoire inférieure est élargie et saillante dans sa partie inférieure.

— Les yeux sont légèrement bridés ; toutes les dents sont cariées.

— Le thorax est étroit, sans chapelet costal palpable.

— L'abdomen météorisé, les membres inférieurs amaigris.

— L'enfant se tient assise mais ne marche pas.

L'interrogatoire de la mère nous apprend que, née à terme et nourrie au sein, Najia s'est d'abord normalement développée, puisque, il y a six mois, elle marchait. Mais, depuis quelques mois, est apparue, avec une anorexie importante et la pâleur, une asthénie telle que l'enfant, non seulement ne marche plus, mais ne se tient même pas debout.

A l'examen :

— l'abdomen est fortement météorisé, il n'y a pas d'ascite.

— le foie est hypertrophié dans son ensemble et déborde les côtes d'un travers de main.

— la rate, très grosse, est largement palpable ; on sent son pôle inférieur à l'horizontale de l'ombilic, elle est ferme et mobile.

— il n'y a pas d'œdème au niveau des membres inférieurs qui sont mous, hypotrophiques.

- au point de vue pulmonaire, malgré une dyspnée importante, on ne note aucun signe pathologique d'auscultation.
- le cœur est rapide; il existe un souffle systolique au niveau de la pointe.



Devant ce tableau clinique associant un aspect dystrophique, une anémie évidente, une hépato-splénomégalie, on demande une *numération formule sanguine* le 17 décembre 1957.

On obtient :

GR : 2.130.000, avec 51.000 érythroblastes par mm^3 , soit 85 % des leucocytes composés de : 79 normoblastes et de : 6 cellules mégaloblastiformes.

GB : 9.000 dont : Poly neutro : 42. — Eosino : 5. — Lymphocytes : 45. — Monocytes : 7. — Myélocytes neutrophiles : 1.

L'urée est normale à 0,20 g.

La cuti-réaction négative.

Le BW négatif.

Il existe une urobilinurie importante.

Les radios du crâne révèlent l'aspect tout à fait caractéristique que nous reproduisons ici avec :

- forte saillie des bosses pariétales, aspect natiforme du crâne;
- élargissement de l'espace diploïque de la voûte crânienne, particulièrement au niveau du frontal, contrastant avec la minceur des sutures;
- présence de spicules osseuses radiées à partir de la table interne de toute la voûte, réalisant typiquement l'aspect en « poil de brosse »;
- on ne note pas d'image nette d'ostéoporose, mais il existe un épaissement apparent des malaires et du zygoma.

Devant ce syndrome qui nous paraissait mériter des examens de laboratoire très complets et dans le but d'instituer un traitement transfusionnel, on envisagea le transfert de la malade dans un service spécialisé de Casablanca.

Mais la mère refuse le transfert et exige sa sortie.

Ce n'est qu'en février 1958, soit deux mois plus tard, que, devant l'aggravation progressive de l'état de sa fille, la mère se laisse convaincre de se rendre à Casablanca en vue d'effectuer une analyse de sang seulement, puisqu'elle refusait toujours l'hospitalisation.

C'est donc du 12 février 1958 que datent les résultats que voici :

— Formule et numération sanguines :

- Hématies par mm^3 : ? . Anémie certainement considérable;
- Anisocytose et poïkilocytose très marquées avec
- Microcytose prédominante;
- Polychromatophilie et hématies granuleuses;
- Allongement de la courbe de Prince-Jones (3,75 à 10 n);
- Mais pas d'hématies en cible spécialement.

— La formule blanche :

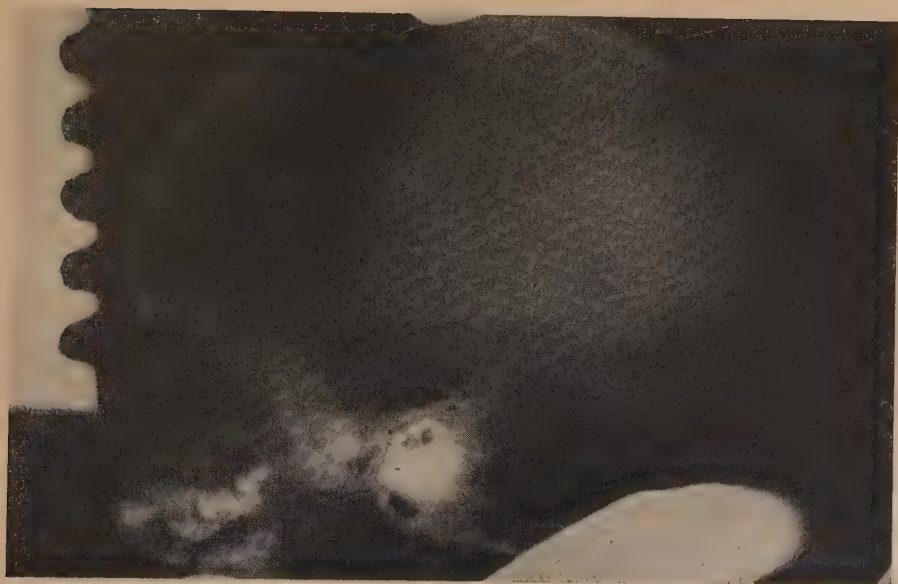
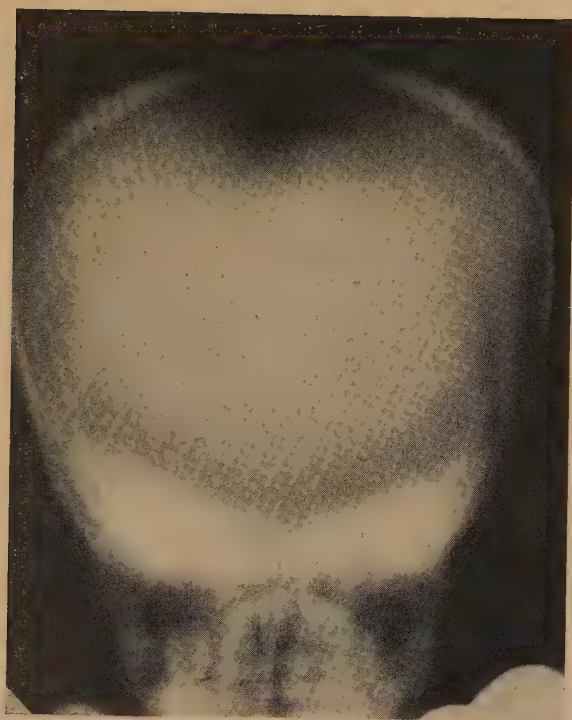
Poly neuro : 33. — Eosino : 3. — Baso : 2. — Métamyélo : 2. — Mono : 3. — Lympho : 57.

Leucopénie, mais déviation à gauche de la formule d'Arneth.

Le myélogramme effectué le même jour donne les résultats suivants :

Promyélocytes	2			
		neuro	eosino	
Myélocytes	2		1	50
Métamyélo	10		5	
Polynucléaires :				
— bâtonnets	10		3	
— segmentés	16		1	
Proérythroblastes	8			
		basos	méta	ortho
Erythroblastes	17	122	113	260

R série granuleuse/série érythrocytique = 0,2



Enfin, l'étude du sang de la mère montre des hématies de morphologie normale avec, cependant, légère poïkilocytose anisocytaire.

Un mois plus tard, le 15 mars, et ce sera le dernier épisode de cette observation sporadique, la mère ramène d'urgence son enfant mourante à l'hôpital de Mazagan.

La petite malade qui n'a, rappelons-le, subi aucun traitement (en dehors d'une vitaminothérapie banale) du fait de l'incurie de sa mère est dans un état physique lamentable.

— de teint cadavérique, en proie à une dyspnée intense, elle est quasi inconsciente et n'a pris aucune nourriture depuis plusieurs jours;

Examen :

La rate est énorme, descendant dans la fosse iliaque gauche;

Les bruits du cœur très faibles, le pouls à 140.

— On la met sous oxygène et on essaie de combattre l'état de choc par du syncortyl et de la delta-cortisone à la dose de 10 mg par jour.

— Un prélèvement de sang est enrore effectué qui met en évidence la considérable anémie :

— GR : 890.000 avec 22 % d'érythroblastes dont : Normoblastes : 19. — Mégakloblastes : 2 et toujours l'importante anisocytose et poïkilocytose.

— GB : 20.000 dont : Poly neuro : 61. — Eosino : 1. — Mono : 5. — Lympho : 33.

— Le surlendemain de son entrée, la mère emmène son enfant en état de collapsus total. La malade mourra dans le trajet de l'hôpital à chez elle.

De cette observation malheureusement si incomplète du fait de l'attitude psychologique de la mère, incompréhensive comme tant d'autres en ces régions aux nécessités d'une observation et d'un traitement prolongés, du fait également des difficultés rencontrées pour obtenir les examens de laboratoire indispensables à la classification nosologique de cette anémie, du fait enfin de l'évolution si rapidement fatale de l'affection, que retiendrons-nous?

Les éléments positifs tout d'abord :

— l'aspect dystrophique avec les modifications du crâne et du faciès;

— l'hépatosplénomégalie très importante;

— les modifications radiologiques osseuses;

— l'anémie microcytaire érythroblastique;

— les modifications du myélogramme avec nette prédominance des éléments rouges jeunes;

— l'évolution rapide et gravissime de l'affection.

Les éléments qui nous ont manqué :

— Il n'a pas été pratiqué de recherche d'hémoglobine anormale.

- Il n'a pas été fait d'étude de la résistance globulaire ni de la bilirubinémie.
- Enfin l'enquête familiale a été réduite à une étude morphologique des hématies maternelles dont l'aspect s'est révélé pratiquement normal.

* *

OBSERVATION N° III

Il s'agit de Aïcha ben Mohamed, âgée de neuf ans, qui est adressée à l'hôpital de Mazagan le 15 novembre 1957 avec le diagnostic de paludisme.

Le début des troubles remonte à il y a trois ans où, progressivement, se sont installés une asthénie avec anorexie, décoloration des téguments et, par intermittence, des accès fébriles durant quelques jours.

Jusqu'à l'âge de cinq ans il semble que rien d'anormal dans le développement de l'enfant n'ait été noté.

Examen clinique :

A son entrée, la petite malade est prostrée et on doit la porter sur son lit. On note d'emblée son teint extrêmement pâle. Elle semble très abattue, mais non pas choquée comme on l'observe dans les accès de paludisme pernicieux, et sa température est à 38°.

A l'examen, outre la décoloration cutanéomuqueuse, on met en évidence une splénomégalie importante, le pôle inférieur de la rate étant palpable facilement sous les fausses côtes. Le foie est légèrement hypertrophié.

Pendant les quelques jours où la malade sera traitée comme s'il s'agissait d'un paludisme, elle restera absolument anorexique.

On a cependant été frappé à son entrée par des modifications importantes de la forme du crâne et de la face, et un examen attentif nous révèle les faits suivants :

- le crâne est volumineux, déformé par la saillie des bosses pariétales et occipitales;
- le front est large et haut.
- Au niveau de la face :
 - la racine du nez est affaissée;
 - les lèvres épaisses et cireuses, constamment écartées, laissent à découvert les dents antérieures et supérieures qui sont cariées;
 - les yeux sont écartés, légèrement bridés, sans repli de la paupière supérieure;
 - les pommettes sont saillantes.
- Le cou est maigre et le siège d'une polymicroadénopathie.
- Le thorax est étroit, les côtes sont nettement visibles sous la peau.

— Les membres supérieurs sont grêles.

— L'abdomen, par contre, est proéminent, mais il n'y a ni ascite ni circulation collatérale.

— Les membres inférieurs sont très minces, sauf au niveau du cou de pied où existe un œdème important, mou, prenant le godet.

— La peau est sèche, fine, légèrement pigmentée au niveau du thorax et du pubis, ainsi qu'au pourtour des yeux. Les cheveux sont fins.

Au point de vue pulmonaire, la respiration est difficile, la toux sèche, mais l'examen clinique est négatif et la radio ne décèle aucune anomalie. Au point de vue cardiaque, on note une ébauche de bruit de galop, le cœur est globuleux à la radio. La TA est à 11-6.

L'examen neurologique ne révèle rien d'anormal.



Désordres sanguins :

Devant cet aspect dystrophique et l'hépatosplénomégalie, une numération formule est pratiquée qui donne :

G.R. : 985.000

avec 21 % d'érythroblastes.

Très forte anisocytose et poïkilocytose, polychromatophilie.

G.B. : 8.000 dont : polynéutro : 64; éosino : 1; lympho : 30; mono : 5.

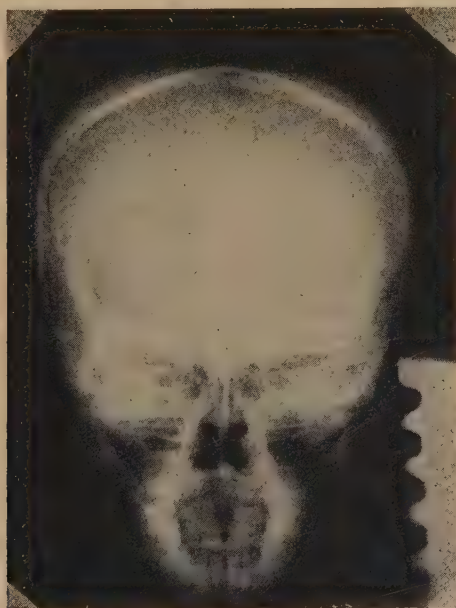
Il n'a pas d'hématozoaires dans le sang; la réaction de Bordet-Wasserman est négative.

Troubles radiologiques :

Les radiographies osseuses pratiquées montrent les anomalies suivantes.

Au niveau du crâne :

- épaissement poreux des os de la voûte, particulièrement net au niveau du frontal;
- hyperplasie de la table interne;
- aspect en poil de brosse particulièrement marqué au niveau de l'occipital.

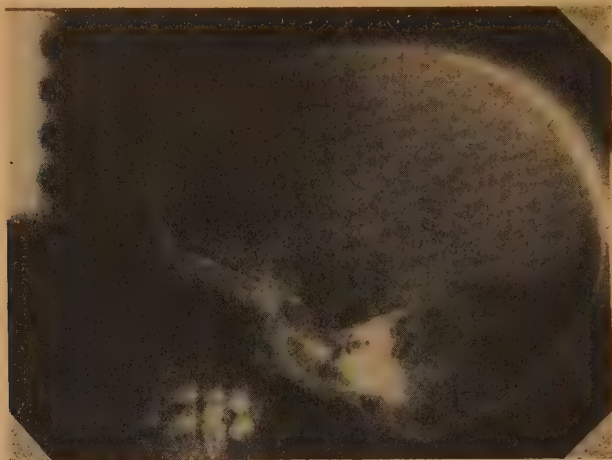


Au niveau des os longs : tibia, péroné, métacarpiens :

- amincissement de la corticale;
- élargissement modéré du canal médullaire;
- ostéoporose diffuse;
- lacunes au niveau des métacarpiens.

Ces différents éléments évoquant un syndrome hémolytique grave, deux transfusions sont pratiquées dans le service les 25 novembre et 10 décembre.

Dès la première transfusion, l'anorexie qui jusqu'ici était totale cède un peu et l'enfant commence à se réalimenter. Ce sera la seule amélioration apportée par la thérapeutique et devant la persistance des signes d'anémie aiguë, on transfère le malade à Casablanca.



A Casablanca, différents examens seront effectués que nous rapportons ici :

Urée : 0,15 g; Cholestérol : 1 g; Protéines : 63,5 g dont sérine : 37,5 g;
Globuline : 26 g; Lipides : 4,20 g; Phosphore minéral : 30 mg/l; Phosphatase
alcaline : 5 U.B; Calcémie : 88 mg/l.

L'étude de la résistance globulaire :

Faite le 20 décembre donne les chiffres suivants :

— hémolyse partielle : 4,2; hémolyse totale : 3,2.

Un mois plus tard, on obtient :

— hémolyse partielle : 4,6; hémolyse totale : 2,4.

D'où augmentation de la résistance globulaire se manifestant par un étalement de la courbe d'hémolyse surtout net au deuxième examen.

L'étude de la bilirubinémie :

Elle donne les résultats suivants :

BDI = 15 mg ‰ BDR = 0
BDT = 15 mg ‰ B.I = 45 mg ‰
BT = 60 mg ‰

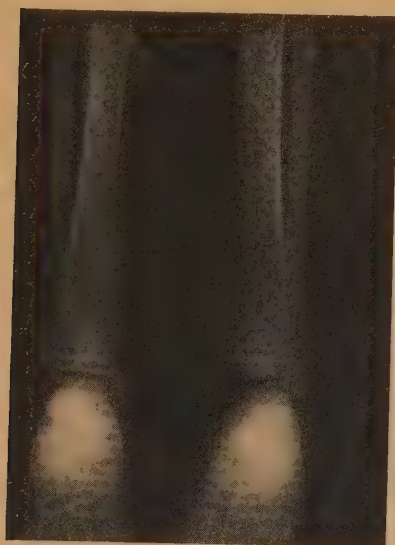
BDI	BDT
$\frac{\quad}{\quad} = 2,5$	$\frac{\quad}{\quad} = 2,5$
BT	BT

D'où augmentation de la bilirubinémie surtout indirecte.

Pendant les deux mois et demi de son hospitalisation, la petite malade subira quatre transfusions. Après chacune d'elles, une étude des éléments figurés du sang et de la moelle sera faite. Nous rapportons dans le tableau de la page suivante les modifications de la formule sanguine :

Ici nous consignons l'étude qui a été faite du pourcentage d'hémoglobine de l'hématocrite et du volume globulaire moyen :

	10 janvier	29 janvier	22 février
Hb	3,8 g	3 g	2,62 g
Ht	11	10	9,5
V G M	88 n ³	92	91,3



Le myélogramme effectué le 10 janvier donnait les chiffres suivants :

	neutro	eosino
Myélocytes	4	4
Métamyélocytes	3	2
Polynucléaires	9	3
Proérythroblastes	3	

	2 janvier	10 janvier	29 janvier	22 février	4 mars
G R	2.031.000	1.250.000	1.080.000	1.100.000	1.040.000
G B	7.280	4.350	11.000	9.200	11.800
Polynéutro	50	69	66	47	57
Eosino	3	3,6	4	2	0
Lympho	46	20	20	51	43
Mono	1	2,6	1	0	0
Erythroblaste ..	11 %	5.250/mm ³	5.800/mm ³	12 %	18 %
Métamyélo			9		

OBSERVATIONS :

2 janvier :

Anisocytose; Poïkilocytose.

10 janvier :

Anisocytose; Poïkilocytose; Hypochromie; Polychromatophilie.

29 janvier :

Anisocytose; Polychromatophilie; étalement de la courbe de Prince-Jones (2 à 8 n). Pas d'aspect en cible spécialement, nombreuses hématies nucléées. Déviation de la formule d'Arneth vers la gauche.

4 mars :

Anisocytose; Poïkilocytose; Hyperchromie.

	baso	méta	ortho
Erythroblastes	10	90	150

R série granuleuse/série érythrocytaire = 0,15.

Absence de leishmania.

On voit par cette étude de la moelle la considérable prépondérance des éléments érythroblastiques.

On voit, par ailleurs, par l'étude de notre tableau que malgré les transfusions, il y a une aggravation de l'anémie érythroblastique.

D'ailleurs, la malade sort mourante de l'hôpital de Casa sur la demande de sa famille.

Le 12 mars, elle entre de nouveau à l'hôpital de Mazagan.

Elle est dans un état presque cachectique :

— Profondément asthénisée, elle ne tient pas debout.

— Les téguments sont réellement de couleur olivâtre très pâle.

L'examen met en évidence la maigreur extrême du tronc et des membres contrastant avec la proéminence de l'abdomen où l'on voit à l'œil nu la rate et le foie considérablement hypertrophiés.

Pendant un mois encore, on maintiendra la petite malade en vie, grâce peut-être à la corticothérapie tentée à la dose de 30 mg par jour.

Cette survie nous a permis de faire pratiquer les examens qui nous avaient manqué dans l'observation précédente.

En voici les résultats :

- 1° Hémoglobine alcalino-résistante : 82 %.
- 2° L'électrophorèse n'a pas permis d'identifier l'hémoglobine.
- 3° Pas d'hémolysines froides, chaudes ou acido-hémolysines.
- 4° Pas d'agglutinines ni froides ni chaudes.
- 5° Coombs direct négatif.

A propos du taux élevé d'hémoglobine alcalino-résistante, le chef de laboratoire du centre de transfusion de Rabat en a fait l'étude en comparaison avec du sang de cordon ombilical et a constaté la similitude du comportement électrophorétique de l'hémoglobine trouvée dans le sang de la malade et l'hémoglobine fœtale. Quant à la détermination du taux, elle a été faite par la méthode de Singer.

Le 10 avril, la petite malade dont l'état s'était sans cesse aggravé mourut dans une crise d'anoxémie aiguë.

EN RÉSUMÉ,

et si nous reprenons les différents éléments marquants de cette observation, elle nous apparaît suffisamment riche pour que nous nous y référions de préférence aux précédentes dans la discussion qui suivra.

Il s'agit d'une anémie érythroblastique grave chez une enfant de huit ans présentant une importante splénomégalie associée à des perturbations osseuses.

Les différents examens effectués mettent en évidence :

- 1°) Une très forte anisocytose et poïkilocytose sans hématies en cible.
- 2°) Un étalement de la courbe d'hémolyse.
- 3°) Une hyperbilirubinémie surtout indirecte.
- 4°) La prédominance d'éléments érythroblastiques médullaires.
- 5°) Insistons sur la présence d'hémoglobine anormale en quantité notable : 82 %.

Parmi les éléments majeurs que nous n'avons pu préciser : l'étude hématologique des ascendants, la malade étant orpheline.

Quant aux collatéraux, l'étude du sang des deux sœurs aînées n'a pas permis de mettre en évidence d'anomalies, comme le prouvent les formules suivantes :

	<i>Radija Bent M.</i>	<i>Zohra</i>
G R	4.700.000	5.200.000
G B	8.550	5.400
Polynéutro ...	60 %	60 %
Eosino	3	3
Lympho	20	28
Mono	11	9

Hématies normales, pas d'érythroblastes, pas de poïkilocytose.

La recherche d'hémoglobine alcalino-résistante s'est révélée négative dans les deux cas; le taux était d'environ 1,5 %.

Chez l'une d'elles cependant la radiographie du crâne a mis en évidence un aspect « en flammèches » et une irrégularité des contours osseux de la voûte crânienne.

DISCUSSION

1. — Il s'agit d'une anémie hémolytique.
2. — Vue d'ensemble des anémies hémolytiques.
3. — A quel type d'anémie hémolytique pouvons-nous rapporter les cas observés?
4. — Etude de la thalassémie majeure.

1°) Ces trois observations réalisent chacune plus ou moins complètement *un syndrome hémolytique*.

- Au point de vue clinique : anémie et splénomégalie.
- Au point de vue hématologique schématiquement :
 - des signes résultant de la destruction des hématies : anémie et hyperbilirubinémie;
 - des signes traduisant la régénération : l'érythroblastose médullaire;
 - des signes traduisant la dystrophie érythrocytaire : l'anisocytose importante, les modifications de la résistance globulaire.

2°) Aussi, indiquerons-nous ici les traits essentiels des *différentes anémies hémolytiques vues dans leur ensemble*.

On distingue les anémies hémolytiques congénitales génotypiques des anémies hémolytiques acquises.

I. — LES ANEMIES HEMOLYTIQUES CONGENTALES

- 1°) *la maladie hémolytique ou ictère hémolytique congénital type Minkowski-Chauffard est la plus fréquente.*

Elle apparaît dans l'enfance. Elle associe au syndrome hémolytique l'existence d'une microsphérocytose et d'une diminution de la résistance globulaire. L'hémoglobine apparaît normale à l'électropho-

rèse. A la tare sanguine se surajoutent souvent des dystrophies crâniennes oculaires, morphologiques, parfois des ulcères chroniques de jambe. L'enquête familiale révèle qu'un des deux ascendants est atteint de la tare qui affecte le caractère mendélien dominant. L'évolution est chronique et la maladie souvent bien tolérée.

2°) *les thalassémies.*

Ce sont des hémoglobinoses caractérisées à l'électrophorèse par la présence d'hémoglobine anormale. On distingue, selon leur condition génétique et leur caractère de gravité :

- la thalassémie majeure ou maladie de Cooley;
- la thalassémie mineure ou maladie de Rietti-Greppi-Micheli;
- la thalassémie minime ou maladie de Silvestroni-Bianco.

Nous reviendrons longuement sur leur étude, car c'est à leur cadre que nous pensons pouvoir rattacher au moins la dernière de nos observations.

3°) *la drépanocytose.*

C'est une autre hémoglobinoase observée essentiellement chez les Noirs où le globule rouge prend un aspect en faucille et où l'électrophorèse met en évidence une hémoglobine anormale dite « S ».

4°) *les hémoglobines C et E isolées ou associées aux précédentes.*

5°) *l'elliptocytose*, caractérisée par une majorité de globules rouges de forme elliptique. Elle existe le plus souvent sous une forme latente, sans anémie, et entraîne rarement un syndrome hémolytique type.

II. — LES ANEMIES HEMOLYTIQUES ACQUISES

Dans cette catégorie d'anémies hémolytiques, les globules rouges sont normaux et la résistance globulaire est le plus souvent normale.

L'hémolyse est produite par l'intermédiaire d'un facteur d'ordre immunologique; ce sont des anémies hémolytiques par auto-anticorps.

Ceux-ci résultent de l'immunisation du malade contre ses propres hématies et répondent à des antigènes nés dans l'organisme sous l'influence de sensibilisations dont beaucoup sont encore inconnues.

Ces anticorps comprennent :

- des agglutinines, qui agglutinent les globules rouges avant de les détruire, et des hémolysines qui lysent les globules sans agglutination préalable.

Ces anticorps sont dits chauds ou froids suivant qu'ils agissent à 37° ou sous l'action du froid. Ils sont dits complets lorsque l'agglutination se produit directement en milieu salé, ou incomplets, lorsqu'ils provoquent l'agglutination en milieu albumineux.

Ces derniers caractères sont mis en évidence par les tests de Coombs à l'aide d'un sérum animal préparé contre les globulines humaines.

En fait, ces anémies hémolytiques par auto-anticorps englobent des faits cliniques disparates que nous résumerons brièvement.

A) les uns sont symptomatiques

- a) D'incompatibilités sanguines :
primitive A B O post-transfusionnelle,
ou secondaire au facteur Rh, origine de la maladie hémolytique périnatale.
- b) D'infections septicémiques :
perfringens, streptocoque hémolytique, paludisme à forme de bilieuse hémoglobinurique.
- c) D'intoxications médicamenteuses :
sulfamides, nitrites, P A S, fougère mâle.
- d) De maladies à virus, de néoplasies viscérales, d'hémopathies malignes.

B) les autres sont idiopathiques

- a) Dans la forme aiguë, le type en est l'anémie de Lederer Brill, grand syndrome hémolytique à début brutal du sujet jeune cédant à la transfusion.
- b) Dans la forme chronique, citons :
 - l'hémoglobinurie paroxystique dite a frigore;
 - l'hémoglobinurie paroxystique nocturne;
 - l'anémie idiopathique chronique.

III. — A QUEL TYPE D'ANEMIE POUVONS-NOUS RAPPORTER LES CAS OBSERVES

Cette revue succincte des différents types d'anémies hémolytiques va nous permettre, à propos de la dernière de nos observations essentiellement, de discuter les différentes étiologies et de tenter de l'assimiler à l'une d'elles que nous étudierons plus en détail.

Et tout d'abord, il apparaît que nous pouvons sans doute éliminer cette observation du groupe des anémies hémolytiques acquises :

En effet, le développement de la petite malade avait été absolument normal jusqu'à l'âge de cinq ans; elle n'avait naturellement subi aucune transfusion avant son entrée à l'hôpital, ni aucun traitement médicamenteux susceptible de provoquer l'hémolyse.

Nous avons, par ailleurs, vu qu'une infection septicémique d'origine paludéenne avait pu être éliminée devant l'absence d'hématozoaires à l'examen du sang.

Enfin la recherche d'anticorps avait été négative et nous le rappelons ici :

- pas d'hémolysines froides, chaudes ou acido-hémolysines;
- pas d'agglutinines froides ni chaudes;
- test de Coombs direct négatif.

Il semble donc que l'on doive intégrer ce cas au cadre des anémies hémolytiques congénitales.

Et parmi celles-ci nous éliminerons : l'ictère hémolytique congénital, non pas du fait de l'absence d'ictère, car on sait qu'il est loin d'être constant dans la « maladie hémolytique », mais pour les raisons suivantes :

- du point de vue clinique, l'allure évolutive de l'affection gravissime dans le cas qui nous occupe, généralement chronique dans la maladie de Minkowski-Chauffard;
- du point de vue hématologique :
 - il n'y a pas de microsphérocytose;
 - la résistance globulaire n'est sûrement pas diminuée, elle apparaît même comme légèrement augmentée, ou tout au moins la courbe d'hémolyse est étalée, comme le prouvent les chiffres que nous rappelons ici :
hémolyse initiale : 4,6 — hémolyse total : 2,4;
- enfin, et surtout, la présence d'hémoglobine alcalino-résistante en forte proportion : 82 %, nous invitant à éliminer

le diagnostic de maladie hémolytique de type Minkowski-Chauffard au profit d'une anémie où l'altération de l'hémoglobine est en cause.

Et, parmi les hémoglobinoses, les déformations érythrocytaires permettant d'éliminer la drépanocytose et l'elliptocytose; ce sont les thalassémies, et du fait de la gravité des cas observés, particulièrement la thalassémie majeure, ou maladie de Cooley, que nous allons maintenant étudier en détail en vue de discuter les éléments « pour » ou « contre » dans le cas qui nous occupe.

IV. — LA THALASSEMIE MAJEURE

Nous envisagerons successivement, à propos de cette affection, les chapitres suivants :

- 1°) l'étiologie;
- 2°) la clinique;
- 3°) les altérations radiologiques;
- 4°) l'hématologie;
- 5°) le myélogramme;
- 6°) l'évolution;
- 7°) les diagnostics qu'elle peut poser;
- 8°) un aperçu pathogénique;
- 9°) la thérapeutique.

1°) DU POINT DE VUE ÉTIOLOGIQUE

Deux aspects fondamentaux : la répartition géographique et l'étude génétique.

A) *La répartition géographique.*

Le caractère racial frappant uniquement des sujets du bassin Méditerranéen parut dès le début solidement établi.

Cependant, par la suite, un certain nombre d'observations révélèrent l'existence de la tare en dehors des races méditerranéennes.

Il est donc extrêmement important d'étudier la répartition géographique de la thalassémie malgré la difficulté liée au fait que tous les cas de thalassémie n'ont certainement pas été publiés et que dans certains pays, le gène thalassémique est même méconnu, comme ce fut

le cas pour le Maroc jusqu'à ces toutes dernières années, la première observation indiscutable de thalassémie en milieu marocain datant de 1956 (Thèse du Docteur MOULINE).

Quels sont les pays où l'affection a été reconnue?

— L'Italie tout d'abord où la thalassémie prend un caractère de « maladie nationale » nécessitant une prophylaxie sociale. C'est là que la répartition a été le plus étudiée grâce aux travaux de Silvestroni et Bianco.

— La Grèce et les îles méditerranéennes sont des foyers importants de thalassémie.

— En Afrique en Nord, le gène thalassémique a été trouvé et particulièrement en Tunisie, du fait de la forte proportion d'Italiens émigrés. Les autres pays du bassin méditerranéen sont également touchés : Liban, Syrie, Turquie, Israël, Egypte.

— Quelques observations ont été publiées au Portugal, en Espagne, en Yougoslavie.

— Dans le Midi méditerranéen de la France, aucun cas autochtone n'a été décrit.

— Dans le reste du monde, de rares cas sporadiques ont été décrits relatifs le plus souvent à des sujets d'ascendance méditerranéenne, à l'exception du continent asiatique où, pour un pays au moins, on peut parler de foyer thalassémique : la Thaïlande.

L'étude de la répartition géographique de la tare thalassémique permet donc de conclure non pas à son universalité, comme certains ont voulu l'admettre, mais bien au contraire à l'existence d'une zone de prédilection : le bassin méditerranéen.

Quant aux tentatives faites pour rendre compte de cette répartition particulière à l'aide de facteurs externes (paludisme, sous-alimentation), elles n'ont pas résisté à une étude approfondie et l'on a dû conserver toute sa valeur à la notion de tare raciale.

On voit qu'au point de vue géographique au moins, les cas que nous vous avons soumis n'ont pas un caractère trop excentrique par rapport au lieu commun du gène thalassémique.

B) *L'étude génétique.*

Les différentes formes cliniques de la thalassémie sont liées à une anomalie érythrocytaire qui se transmet héréditairement, mais qui est susceptible de s'extérioriser par des manifestations de gravité très variable.

Cette différence de gravité est avant tout conditionnée par la constitution génique du sujet vis-à-vis de la tare thalassémique qui peut

exister soit à l'état simple hétérozygote, soit à l'état double homozygote.

D'où le schéma suivant des différents aspects en fonction de l'étude génétique :

- a) condition homozygote :
 - thalassémie majeure, malade de Cooley.
- b) condition hétérozygote :
 - thalassémie mineure compatible avec la vie,
 - thalassémie minime, simple anomalie érythrocytaire des porteurs sains de la tare.

C'est ce caractère héréditaire, pourtant majeur puisqu'il entre dans la définition même de la thalassémie, qui nous manque dans nos observations. Si l'on en juge d'après l'évolution gravissime des deux derniers cas, c'est au cadre de la thalassémie majeure qu'il faudrait les assimiler et par là admettre que nos malades étaient porteurs homozygotes de la tare.

Or, dans l'observation de Najia, le seul examen pratiqué fut celui de la morphologie des hématies maternelles qui n'apparurent que de forme légèrement anormale.

Dans l'observation d'Aïcha, aucun examen n'a pu être fait puisqu'elle était orpheline. L'étude du sang de ses sœurs n'a montré aucune anomalie notable.

Nous ne minimisons pas l'importance de cette lacune que nous soulignerons encore dans notre conclusion où nous serons, par son fait, obligés de laisser planer un doute quant à la classification nosologique certaine des cas présentés.

2°) DU POINT DE VUE CLINIQUE

La thalassémie majeure est une affection d'une extrême gravité, l'évolution étant fatale dans un délai de quelques mois à plusieurs années.

C'est une maladie pédiatrique, que le début ait lieu à la naissance ou à distance de celle-ci; il est exceptionnel de voir des sujets atteindre l'âge adulte.

Le début est insidieux et la maladie une fois constituée, on observe les faits suivants :

- a) La physionomie est caractéristique, réalisant le faciès mongoloïde ou mieux « orientaloïde ».
 - Le crâne est gros, déformé par les saillies des bosses pariétales et occipitales.

- Le front est élargi, les pommettes saillantes.
- La racine du nez affaissée, le zygoma élargi.
- La mâchoire supérieure est saillante dans sa partie inférieure.
- Le teint est pâle, olivâtre.

- b) Les altérations de l'état général sont constantes, réalisant un aspect hypotrophique.

Si la maladie se prolonge suffisamment pour qu'ils puissent se manifester, on observe des troubles du développement staturo pondéral, réalisant, à l'âge pubertaire, un infantilisme net.

- c) Une fièvre intermittente de type variable est le plus souvent notée.
- d) La splénomégalie est un symptôme fondamental. La rate est souvent énorme, mobile, indolore. Un certain degré d'hépatomégalie lui est le plus souvent associé.
- e) Une cardiomégalie est fréquemment observée.

On voit que ce tableau clinique type est réalisé dans nos observations, l'âge de nos malades n'ayant pas permis aux troubles du développement de se manifester.

3°) DU POINT DE VUE RADIOLOGIQUE

Les altérations radiologiques du squelette représentent un symptôme très important de la thalassémie majeure. Elles affectent généralement tout le squelette à des degrés divers.

On observe typiquement :

- a) des altérations crânio-faciales :

- élargissement de l'espace diploïque spécialement net en siège frontal;
- présence de spicules osseuses radiées à partir de la table interne épaissie de la voûte crânienne, réalisant l'image dite en poil de brosse;
- phénomènes d'ostéoporose diffuse et images micro-alvéolaires de la voûte;
- épaississement des os faciaux.

- b) les os longs et courts seraient atteints plus précocement.

— os longs :

- amincissement des corticales jusqu'à l'aspect « en coquille d'œuf »;

- élargissement du canal médullaire réalisant, au niveau des extrémités diaphysaires, l'aspect « en massue »;
- ostéoporose diffuse de l'os;
- aspect pseudo-kystique particulièrement net au niveau du coude;
- plus rarement réaction périostique, réalisant des stries perpendiculaires aux surfaces osseuses ayant évoqué une « brosse des os longs ».
- os courts :
- aspect en éventail des iléons;
- présence de micro-alvéoles au niveau des omoplates;
- épaissement en spatule de l'extrémité vertébrale des côtes.

Enfin, on note fréquemment des perturbations au niveau des cartilages d'accroissement, un retard des noyaux d'ossification.

De ces aspects radiologiques, nous avons rencontré les plus caractéristiques dans nos observations.

4°) L'HÉMATOLOGIE

L'étude du sang met en évidence une série d'altérations qui intéressent de façon quasi exclusive la série rouge. Certaines modifications apparaissent comme spécifiques, d'autre, au contraire, sont communes à d'autres anémies.

A) *Altération qualitative.*

- diminution plus ou moins importante du nombre des érythrocytes;
- le taux d'hémoglobine est proportionnellement réduit, parfois davantage et l'anémie est hypochrome.

B) *Altérations morphologiques.*

- microcytose légère mais surtout grande dispersion autour du diamètre moyen et la courbe de Price Jones est très étalée;
- leptocytose nette, l'épaisseur des érythrocytes est diminuée;
- leptocytose et microcytose font que le volume globulaire moyen est inférieur à la normale, pouvant atteindre 60 n3;
- l'aspect des hématies « en cible » lié à la répartition du pigment est loin d'être constante;
- par contre, la poïkilocytose avec déformations dites « absurdes » donne un aspect microscopique réellement particulier.

C) *Altérations biochimiques.*

Il a été décrit des modifications du contenu lipidique en rapport avec une anomalie de structure de la membrane érythrocytaire; des variations dans le contenu en porphyrine; une positivité aux réactions histochimiques pour les mucoprotéines.

Nous nous arrêtons surtout sur l'existence récemment démontrée d'une hémoglobine pathologique.

Il s'agit d'une hémoglobine qui par ses caractéristiques (comportement chromatographique, électrophorétique, immunologique; résistance à la dénaturation alcaline) se comporte de façon identique à l'hémoglobine fœtale normalement remplacée dans les premiers mois de la vie par l'hémoglobine de type « adulte ».

L'hémoglobine de la maladie de Cooley résiste à la dénaturation alcaline contrairement à l'hémoglobine adulte, se comportant ainsi comme l'hémoglobine d'un nouveau-né.

Cependant, l'assimilation entre hémoglobine fœtale et l'hémoglobine de la maladie de Cooley ne peut être faite absolument à cause du comportement particulier (plus grande résistance) de son oxyhémoglobine et de sa carboxyhémoglobine à la dénaturation acide et de différences observées dans leurs migrations électrophorétiques respectives.

Malgré cette restriction, la détermination du taux de l'hémoglobine alcalino-résistante permet de chiffrer de façon suffisamment précise le pourcentage de l'hémoglobine anormale.

Les chiffres obtenus varient de 30 à 80 %.

L'altération de l'hémoglobine semble représenter le stigmate essentiel de la maladie de Cooley, permettant de faire le diagnostic dans les cas où manquent certains éléments cliniques.

D) *Altérations biologiques.*

La durée de vie moyenne de l'érythrocyte thalassémique est diminuée. La méthode d'Ashby (injection des hématies à tester à un sujet dont les globules appartiennent à un groupe sanguin différent de celui des globules injectés) permet de dire qu'alors qu'un globule normal survit environ 120 jours, le globule thalassémique n'a une survie que de 30 jours au maximum.

Cette survie diminuée est une propriété intrinsèque du globule en rapport avec sa structure défectueuse et rend compte de l'hyperhémolyse des anémies méditerranéennes.

La résistance osmotique aux solutions salées hypotoniques est augmentée.

Ce que l'on observe le plus souvent, c'est un abaissement du seuil d'hémolyse totale alors que le seuil d'hémolyse initiale est pratiquement normal, d'où étalement de la courbe d'hémolyse.

Enfin, on observe une fragmentation érythrocytaire anormale.

La bilirubinémie apparaît augmentée, traduisant dans sa portion indirecte l'hyperhémolyse. Cependant, la bilirubine indirecte peut être influencée par une atteinte hépatique. D'où le procédé plus fidèle d'étude de la destruction globulaire employé : la mesure de l'élimination de l'urobiline et de la stercobiline dans les urines et les selles de 24 heures. Les chiffres ainsi obtenus dépassent de 10 à 50 fois la normale.

L'érythroblastémie est également un des stigmates sanguins de la maladie.

Il s'agit non seulement d'érythroblastes orthochromatiques, mais également de polychromatophiles, de basophiles et parfois de proérythroblastes. Leur nombre apprécié, soit par mm^3 , soit en pourcentage de globules blancs, est souvent considérable, pouvant atteindre 100.000 mm^3 . Il est par ailleurs variable dans le temps, leur nombre s'accroissant dans les périodes aiguës de l'affection.

Signalons en terminant ce chapitre concernant le sang thalassémique qu'il existe une réticulocytose nette témoignant de la régénération sanguine et que par ailleurs les autres éléments du sang périphérique ne semblent pas très modifiés. On note cependant parfois une hyperleucocytose avec présence de globules immaturés (métamyélocytes, myélocytes).

On voit que la plupart des éléments caractérisant le sang thalassémique ont été retrouvés dans le sang de nos malades.

En particulier chez la dernière d'entre elles, le taux de 82 % d'hémoglobine alcalino-résistante trouvé affirme la présence d'hémoglobine pathologique et nous venons de voir l'importance majeure qu'on tend à attribuer actuellement à sa présence, la considérant pratiquement comme le stigmate sanguin de la tare homozygote.

5°) LA MOELLE OSSEUSE

A) *Les éléments de la série rouge* sont pratiquement les seuls modifiés. On observe une hyperplasie médullaire érythroblastique associée à des altérations morphologiques et biologiques des érythroblastes.

a) L'hyperplasie médullaire érythroblastique.

L'hyperplasie médullaire est le fait le plus marquant résultant de l'étude des frottis médullaires qui sont extrêmement riches en cellules.

Le second caractère tout à fait évident est la très forte prédominance de la série rouge sur la série blanche.

Le rapport leuco-érythroblastique avoisinant normalement 1,25 peut s'abaisser jusqu'à 0,12 dans la maladie de Cooley.

Cette augmentation des éléments de la série rouge ne concerne pas de façon uniforme toutes les phases de la maturation des érythroblastes, mais au contraire de façon plus marquée les cellules les plus jeunes.

b) Altérations morphologiques.

— Il existe une microérythroblastose rendant compte de l'origine médullaire de la microcytose sanguine.

— La présence de cellules mégaloblastiformes est interprétée comme l'existence de cellules de transition entre la cellule souche histioïde et la cellule érythroblastique.

c) Altérations de l'activité biologique.

— exaltation de l'activité prolifératrice des érythroblastes basophiles;

— différenciation ralentie au cours du passage de l'érythroblaste basophile en polychromatophile.

B) *Les éléments de la série blanche* ne sont pas altérés, on note toutefois une augmentation de pourcentage des phases les plus immatures (promyélocytes).

Ici encore, en comparant ces données aux formules des myélogrammes de nos observations, on constate une similitude de résultats tout à fait remarquable.

6°) DU POINT DE VUE ÉVOLUTIF

Le cours de la thalassémie majeure est progressif, sans alternances de crises et de rémissions. Le plus souvent le terme est fatal en quelques mois ou peu d'années. En règle, plus précoce est le début, plus rapidement sévère est le pronostic.

Ce mode évolutif constitue un des éléments du cadre nosologique de l'affection. Nous avons vu qu'il a malheureusement été celui observé dans nos deux dernières relations.

7°) QUELS DIAGNOSTICS PEUVENT ÊTRE SOULEVÉS A PROPOS DE CETTE AFFECTION?

Nous éliminerons d'emblée le kala-azar, le paludisme et la syphilis congénitale pour lesquels il existe des tests diagnostic très sûrs.

L'ictère hémolytique classique ne peut être envisagé pour les raisons que nous avons déjà vues (résistance globulaire généralement diminuée, microsphérocytose, absence d'érythroblastémie, absence d'hémoglobine pathologique, évolution chronique).

Parmi les autres hémoglobinoses, citons :

- la microdrépanocytose où les caractères cliniques diffèrent peu de ceux observés dans la maladie de Cooley, mais où le test de la falciformation des hématies et la présence d'une hémoglobine anormale dite « S » permettent de faire le diagnostic;
- la thalassémie mineure où l'anomalie hématologique répond à la condition génétique hétérozygote et où, cliniquement, la classification nosologique est justifiée par une évolution lente et larvée de pronostic favorable.

A part, nous nommerons l'anémie de von Jaksch Hayem Luzet dont l'entité nosologique est actuellement mise en doute.

Et nous citerons des tableaux pouvant rappeler la thalassémie majeure :

- l'érythrémie de Di Guglielmo;
- le rachitisme, quand il s'associe à une splénomégalie, une anémie érythroblastique, des signes radiologiques d'hyperostose crânienne;
- la maladie de Gaucher;
- les leucémies (rares formes du nourrisson à début érythémique).

Mais en fait la seule détermination du taux d'hémoglobine alcalino-résistante permet d'exclure presque toutes les maladies que nous venons de citer.

8°) QUELLE EST LA PATHOGÉNIE ACTUELLEMENT ADMISE DES DIFFÉRENTS SYMPTOMES?

A) *La splénomégalie.*

On a pensé que la splénomégalie était liée à une exagération des fonctions hémolytiques de cet organe. En fait :

- histologiquement, il ne s'agit pas d'une rate hémolytique : il n'y a pas d'images particulièrement nombreuses de phagocytose érythrocytaire; les dépôts pigmentaires sont rares.
- on sait que l'injection de globules rouges normaux à un thalassémique ne modifie par leur survie qui reste normale,
- la splénectomie ne donne pas, tant s'en faut, les résultats thérapeutiques observés dans la maladie de Minkowski-Chauffard

où l'hypersplénisme est véritablement, au moins en partie, responsable de l'hémolyse.

Il ne s'agit donc pas d'un hypersplénisme et on a même soutenu qu'il s'agissait d'une rate en hypofonctionnement.

Cet hypospénisme serait responsable :

- en partie de l'érythroblastose sanguine, la rate ne s'opposant plus, comme normalement, au passage des éléments immaturés dans le sang;
- de la leptocytose et de l'augmentation de la résistance globulaire.

En fait, le seul élément certain est l'absence d'hypersplénisme et les raisons de l'hypertrophie doivent être recherchées dans l'anatomopathologie :

- congestion de la pulpe rouge;
- fibrose importante dans les formes anciennes;
- nombreux foyers d'érythropoïèse.

B) *Les signes osseux.*

Les lésions observées sont très vraisemblablement secondaires aux perturbations de l'hématopoïèse. La succession des faits serait alors la suivante : dystrophie érythrocytaire entraînant une hyperhémolyse; celle-ci est compensée par une hyperplasie considérable de la moelle érythropoïétique, elle-même génératrice des manifestations squelettiques.

En faveur de cette théorie plaident :

- l'existence de manifestations osseuses semblables dans d'autres affections où existe une dystrophie érythrocytaire;
- les lésions osseuses sont d'autant plus nettes que la maladie est plus ancienne.

Par contre, il semble que la gène thalassémique ait une action directe sur le tissu osseux au niveau de la face conditionnant les caractères constitutionnels du faciès « microcytémique », ces anomalies étant tout à fait indépendantes de la gravité et de la durée de la maladie.

C) *La cardiomégalie.*

L'histologie la rattache à une myocardite dégénérative avec œdème et gonflement des fibres cardiaques, fragmentation des fibres, pycnose des noyaux.

Il semble que là encore, la malformation érythrocytaire entraînant une anémie chronique, l'état d'anoxémie persistante détermine cette cardiomégalie.

D) *L'hépatomégalie.*

Histologiquement, on note de profondes anomalies : altérations des cellules parenchymateuses, hyperplasie des cellules de Kupfer, lésions de sclérose allant parfois jusqu'à la cirrhose confirmée.

Les modifications sont généralement rapportées à l'hyperkémolyse et au surmenage excréteur du foie, du fait de l'énorme destruction globulaire.

E) *Les troubles de la croissance.*

Semblent très directement liés à la dystrophie érythrocytaire par l'intermédiaire de l'anémie chronique. Celle-là même paraît conditionner les lésions endocriniennes observées (hypophyse, cortico-surrénale), responsables d'un dysfonctionnement endocrinien agissant sur la croissance.

F) *L'érythroblastose sanguine.*

Correspond à la considérable hyperplasie érythroblastique médullaire qui tend à compenser l'importante destruction globulaire.

Quant à leur passage dans le sang, on a vu le rôle éventuel de la rate.

G) *L'hémoglobine thalassémique.*

De type fœtal, elle apparaît, nous l'avons vu, comme une caractéristique biochimique de la tare dans sa condition homozygote. On n'a, en effet, jamais observé dans d'autres hémopathies entraînant une destruction importante de globules rouges, les taux considérables obtenus dans la maladie de Cooley.

Cependant, on ne peut rattacher à sa présence les anomalies morphologiques de l'érythrocyte. Au contraire, on doit la considérer, au même titre que la platicytose, l'augmentation de la résistance globulaire, la fragmentation spontanée et la durée de vie écourtée, comme une des caractéristiques du globule thalassémique, la plus importante de toutes cependant.

En conclusion de cet aperçu pathogénique des différents symptômes, on constate qu'ils se justifient le plus souvent par le fait fondamental de la dystrophie érythrocytaire, celle-ci dépendant du gène thalassémique lui-même.

Dans la thalassémie majeure, le gène étant à l'état double, les anomalies érythrocytaires sont au maximum. Les globules rouges, mal formés, ont une durée de vie extrêmement réduite; leur morphologie est profondément altérée. La sythèse hémoglobinique elle-même est

perturbée. La destruction érythrocytaire est très fortement augmentée. La moelle subit une hyperplasie réactionnelle, mais la compensation demeure insuffisante et l'état d'anémie créé par le déficit globulaire, associé à l'hypochromie, finit par entraîner les altérations du squelette et des différents viscères.

L'aggravation progressive de toutes ces lésions aboutit à l'évolution fatale de la thalassémie majeure.

9°) LA THÉRAPEUTIQUE DE L'AFFECTION

Elle apparaît très décevante et la multiplicité des moyens employés témoigne de leur inefficacité.

- Le fer a été essayé; mais on sait qu'il existe une sidérémie élevée et que c'est l'utilisation du fer qui est défectueuse, d'où l'échec et même la contre-indication (unique parmi les anémies microcytiques hypochromiques) de cette thérapeutique.
- Le cobalt aurait donné quelques résultats.
- On a préconisé une cure antimalarique énergique alors que d'autres auteurs inoculaient le plasmodium à leurs patients.
- Et c'est à la transfusion et à la splénectomie que l'on doit les moins mauvais résultats.

La transfusion sanguine représente jusqu'ici le moyen palliatif le plus largement employé. Cependant, avec les risques que comportent les transfusions répétées, s'impose la nécessité de grouper les sujets avec la plus grande rigueur.

La splénectomie, en résumé des observations des différents auteurs, si elle donne chez les plus petits enfants des résultats favorables sur les conditions générales de survie, elle n'apporte par de bénéfices substantiels et prolongés.

Chez l'adulte, les avantages sembleraient plus conséquents et se manifesteraient par une amélioration de l'évolution somatique et sexuelle.

Quant à la corticothérapie, elle joue son rôle eutrophique habituel, mais ne semble pas devoir modifier le cours de la maladie.

Chez nos malades, nous avons vu l'échec des différentes thérapeutiques entreprises. La splénectomie n'a pas été envisagée du fait de leur état déjà grave lorsque le diagnostic fut évoqué qui contre-indiquait une intervention chirurgicale.

Avant que de conclure, nous présenterons ici un tableau comparatif où figureront l'observation de Aïcha et le premier cas de thalassémie observé au Maroc (Thèse du Docteur MOULINE, Paris, 1956).

	MOHAMED	AÏCHA
Age	6 ans	8 ans
Sexe	M	F
Origine	Oued zem	Mazagan

Signes cliniques :

— anémie	++	++++
— faciès mongoloïde	+	+
— déformations crâniennes	+	+++
— dystrophie	+	+
— splénomégalie	+++	+++
— cardiomégalie	+	+

Signes radiologiques :

— épaissement voute du crâne.	++	+++
— poils de brosse	—	++
— épaissement étage ant. base.	+	+
— ostéoporose	=+++	+++
— traits scalariformes	++	—

Signes hématologiques :

— G R (en 10 ⁶)	2,9	1,1
— Hb	53 %	3 g
— Anisocytose	++	++
— Microcytose	+	+
— Poïkilocytose	++	++
— Hématies en cible	+	—
— Erythroblastes/mm ³	16 %	18 %
— Hém-tocrite	25	10
— Résistante osmotique	4,4 - 1,4	4,6 - 2,4

Hémoglobine fœtale :

	33 %	82 %
— Bilirubinémie indirecte	11,72	45

<i>Enquête familiale</i>	père : décédé	père : décédé
	mère : minime	mère : décédée
	sœur : minime	sœurs : pas de
		stigmatisme de la tare

CONCLUSION

Nous vous avons présenté trois cas d'anémie en milieu marocain.

— *Le premier*, richement étudié au point de vue biologique est apparu à ses auteurs assez rarement observé au Maroc pour justifier sa publication au XV^e Congrès des Pédiatres de Langue Française, tenu à Marseille en 1955.

De leur aveu même, il est apparu impossible de l'assimiler à une maladie de Cooley sans faire éclater le cadre nosologique de cette affection.

— *Le second*, nous avons tenu à le consigner malgré les circonstances très défavorables de son observation.

— *C'est sur le troisième* que nous avons voulu fonder notre discussion.

Il apparaîtra sans doute que vouloir à toute force faire d'une anémie une thalassémie majeure en se fondant principalement sur la présence à un seul examen d'hémoglobine anormale dans le sang du malade est une gageure.

Pourtant, dans notre discussion, nous avons, avec le maximum de rigueur, étudié les différents éléments de ce diagnostic.

A chaque étape de cette analyse, nous avons été obligés de reconnaître l'identité symptomatique observée.

Le seul élément, non pas négatif, mais absent, avait rapport à l'étude génétique des ascendants.

C'est donc la réponse à la question suivante qui permettra de classer nosologiquement l'affection :

Peut-on, sur la seule découverte, dans le sang d'une anémique, d'hémoglobine anormale en quantité notable, conclure qu'il s'agit d'une thalassémie majeure alors que :

- d'une part, l'étude génétique est impossible,
- d'autre part, tous les signes cliniques et biologiques concordent?

Pour nous, tout au moins, dans ce cas que nous avons quotidiennement vu évoluer, nous pensons que l'on peut conclure par l'affirmative.

L'intérêt de ce problème n'est pas seulement particulier dans la mesure où de l'existence d'un foyer thalassémique marocain, reconnu grâce aux techniques modernes, résulterait la nécessité d'une prophylaxie, les conditions de vie favorisant les unions consanguines.

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de Thèse :
J. BERNARD

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

- AGNISETTA (S.) et CUGUDDA (G.). — Studi ematochimici sulle sindromi ematologiche mediterranée. (*Minerva Med.*, 1953, 44, 70, 499.)
- AGNISETTA (S.) et MASSENTI. — Studi ematochimici nel disordine ematologico mediterranée. Emoglobina alcali-resistente. (*Minerva Med.*, 1953, 44, 75, 661.)
- AMATO (M.) — Considerazioni sul comportamento del FE serico in alcuni casi di anemia di Cooley. (*Riv. Clin. Ped.*, 1946, 44, 11, 711.)
- ANDRÉ (R.) et DREYFUS (B.). — Sur une anémie hypochrome avec splénomégalie hémolyse discrète, lésions osseuses considérables et ne possédant pas les caractères biologiques d'une thalassémie. (*Sang.*, 1952, 23, 6.)
- ASTALDI (G.), GLALO (V.), TOLENTINO (P.). — Ricerche sulla genesi della microeritrocitosi. Studio eritrometrico comparativo degli eritroblasti normali e del morbo di Cooley. (*Policl. Inf.*, 1947, 15, 5, 193.)
- ASTALDI (G.), TOLENTINO (P.), INVERNIZZI (P.). — Ricerche sulla genesi della microeritrocitosi. Studio eritroblastemico sui genitori dei malati di Cooley. (*Minerva Ped.*, 1950, 2, 8, 361.)
- ASTALDI (G.), TOLENTINO (P.), SACHETTI (C.). — La *Talassemia* (Morbo di Cooley e forme affini). Tipografia del Libro, Pavia, 1951.)
- Untersuchungen, über die biologie des Erythroblasten in der Thalassämia major. (*Helv. Ped. Acta*, 1951, 6, 1, 50.)
- ASTALDI (G.), TOLENTINO (P.). — Physiopathologie et clinique de la thalassémie. (*Sang.*, 1952, 23, 6, 453.)
- BAKER (S.J.) et O'NEILL (J.M.). — Cooley's anaemia. A review and presentation of an affected family. (*Med. J. Austr.*, 1951, 2, 16, 527.)
- BANTON (A.N.). — Deux cas d'anémie méditerranéenne chez des enfants de Chypre. (*Arch. Dis. Child.*, 1951, 26, 127, 235.)
- BERNARD (H.), DANTCHEV, GAJDOS (A.). — L'hémoglobine alcalino résistante au cours de la polyglobulie expérimentale du lapin. (*Soc. Fr. Hémat.*, séance du 17 décembre 1953.)
- BENHAMOU (E.) PUGLIESE (J.), AMOUCH (P.), GRIGUER (P.). — La macro-électrophorèse de Tiselius et la micro-électrophorèse sur papier dans le diagnostic des anémies hémolytiques génotypiques. (*V^e Congrès Intern. Transf. sang.*, 1954.)

- BERNARD (J.). — Les maladies du sang et des organes hématopoïétiques. (Editions Médicales Flammarion.)
- La disparition de la maladie de Von Jaksch-Luzet. (*Sang*, 1953, 24, 772.)
- BERNHEIM (M.), MONNET (P.), MOURIQUAND (Cl.), LANTERNIER (J.). — Les divers aspects de la Thalassémie. (*Pédiatrie*, 1954, 9, 5, 439.)
- BIANCO (I.). — La resistenza emoglobinica nei portatori di microcitemia e di falcemia. (*Polich.*, 1948, 54, 4, 103.)
- BURGIO (G.-R.). — Facteur Rh et maladie de Cooley. (*Bol. Ital. Biol. Sperim.*, 1946, 22, 8, 1.014.)
- Il mielogramma nei genitori di bambini ammalati di morbo di Cooley. (*Arch. Ital. Ped. e Puer.*, 1949, 13, 5, 320.)
- BUSSI (L.) et FRANZINI (P.). — Contributo allo studio ematologico ed anatomo-istologico dell'anemia microcitica costituzionale. (*G. Clin. Med.*, 1951, 32, 12, 1.360.)
- CABANNES (R.), PORTIER (A.). — Application de l'électrophorèse sur papier à l'étude des hémoglobines humaines. (Rapport : V^e Congrès Internat. Transf. sang., 1954.)
- CAMINOPETROS (J.). — Recherche sur l'anémie érythroblastique infantile des peuples de la Méditerranée Orientale. (*Ann. Méd.*, 1938, 43, 27, 104.)
- CARACCI (N.I.). — Contributo allo studio dell'ereditarietà della malattia di Cooley. (*Pedatria*, 1948, 56, 10, 701.)
- CAREDDU (P.), VULLO (C.). — La disprotidemia nell'anemia mediterranea. (XXIII^e Congrès Ital. Ped., 1954.)
- CASELLI et PRIBMAN. — Anemia eritroblastica de Cooley. Constatacion de un caso. (*Arch. Argent. Ped.*, 1945, 24, 187.)
- CATTAN, CORCOS, COHEN. — Anémie de Cooley chez un enfant de huit ans. (*Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1946, 12, 8, 172.)
- CAUSSADE (L.), NEIMANN (N.), WILLIG. — Un cas d'anémie du premier âge du type Cooley. (*Arch. Fr. Ped.*, 1948, 5, 4, 410.)
- CAUSSADE (L.), NEIMANN (N.), PIERSON (B.), FERNIER (Y.). — Corrélations pathologiques du sang et des os en pédiatrie. (*Pédiatrie*, 1954, 8, 8, 925.)
- CAZAL (P.). — Essai sur la pathogénie des anémies méditerranéennes : rôle fondamental de la plastischizocytose. Leur place parmi les anémies hémolytiques constitutionnelles. (*Sang*, 1951, 22, 8, 619.)
- CHARNARIN (N.-K.). — Mediterranean anaemia. An investigation of nineteen cases in a single family. (*S. Afr. Med. J.*, 1951, 25, 37, 671.)
- CHANDRA (N.K.) et CHAUDHURI (K.C.). — Cooley's anaemia. (*Ind. J. Ped.*, 1950, 18, 66, 89.)
- CHAPTAL (J.), CAZAL (P.), BRUNEL (D.), JEAN (R.), TEMPLE (J.). — Sur un cas de maladie familiale de type anémie méditerranéenne. (*Montp. Med.*, 1951, 39, 2, 164.)

- CHAUDHURI (K.-C.). — Erythroblastic anaemia of Cooley. (*Ind. J. Ped.*, 1941, 14, 54, 76.)
- CHEVALLEY (M.), ELIACHAR (E.), PERNELLE (M.). — Un cas d'anémie de Cooley. (*Arch. Fr. Ped.*, 1950, 17, 3, 275.)
- CHIEFFI (A.). — Osservazioni sull'anemia di Cooley. (*Riv. Ci. Ped.*, 1948, 46, 7, 420.)
- CHINI (V.). — Etude clinique des syndromes hématologiques méditerranéens. (*Sang.*, 1948, 19, 6, 348.)
- Criteri di classificazione e sistemazione clinica delle « sindromi amato-logiche mediterranée ». (*Prog. Med.*, 1948, 4, 1, 1.)
- CHINI (V.), MALAGUZZI-VALERI (C.). — Mediterranean hematologie syndromes. (*Blood. J. Hemat.*, 1949, 4, 9, 989.)
- COOLEY (Th.), LEE (P.). — A serie of cases of splenomegaly in children with anaemia and peculiar bone changes. (*Am. J. Child.*, 1925, 30, 447.)
- COOLEY (A.-M.). — Von Jaksch's anaemia. (*Am. J. Dis. Child.*, 1927, 33, 786.)
- CORNIL (A.-M.). — Contribution à l'étude de l'hémoglobine alcalino-résistante dans les Thalassémies. (*Thèse, Marseille*, 1954.)
- CUTILLO (F.), POLOSA (P.). — Quadri disprotidemici nei ceppi familiari degli anemici tipo mediterraneo. (*Prog. Méd.*, 1950, 6, 17, 568.)
- DACIE (J.-V.). — The haemolytic anaemias congenital and acquired. (Churchill, édit., 1954.)
- DAGRADI (A.-E.), SOLLOD (N.), FRIEDLANDER (J.-H.). — Mediterranean anemia. Report of a case in an American Negro. (*J. Am. Ass.*, 1951, 145, 5, 317.)
- DAMESHEK (W.). — Familial Mediterranean target-oval cell syndromes. (*Am. J. Med. Sc.*, 1943, 205, 643.)
- DERRIEN (Y.), LAURENT (G.), REYNAUD (J.). — Etude comparée des courbes de relargage et d'électrophorèse des fractions alcalino-résistantes de l'hémo-globine humaine (nouveau-nés, sicklanémiques thalassémiques). (*Journ. Bioch. Italo-Franco-Helvétiques* (avril 1954), 1954.)
- Etude comparée des fractions alcalino-résistantes de l'hémoglobine des nouveau-nés, des sicklanémiques et des thalassémiques. (*V^e Congr. Intern. Transf. Sang.*, 1954.)
- DE SILVA (C.-C.), WEERATUNGE (C.-E.-S.). — Cooley's anemia in sinhalase children. (*Arch. Dis. Child.*, 1951, 26, 127, 224.)
- DHAYAGUDE (R.-G.). — Erythroblastic anaemia of Cooley (familial erythroblastic anaemia) in an Indian boy. (*Am. J. Dis. Child.*, 1944, 67, 290.)
- ETTINGER (E.). — Thalassemia major. (*Wien. Klin. Wsch.*, 1953, 65, 49, 988.)
- FAHMY (T.), KINAVY (M.). — Three cases of Thalassemia, occuring in one family. (*J. R. Egypt. Med. Ass.*, 1951, 34, 2, 133.)
- FATIH ALI YUCEL. — La première recherche anatomo-pathologique dans l'anémie de Cooley en Turquie. (*Pr. Méd.*, 1954, 62, 14, 904.)

- FAWDRY (A.-L.). — Erythroblastic anaemia of children in Cyprus. (*Lancet*, 1944, 1, 171.)
- FERREIRA (C.). — Anémias hemolíticas. (*Rev. Portug. Ped.*, 1952, 15, 6, 367.)
- FORNARA (P.) et SCHIAVINI (A.). — Rapports entre les ictères hémolytiques avec augmentation de la résistance globulaire et l'anémie de Cooley. (*Sang*, 1950, 21, 3, 200.)
- FORNARA (P.). — Paludisme et Thalassémie. (*Rapport XIII^e Congrès Ped. Lang. Fr. Alger*, 1951, 196.)
- La Thalassémie, maladie sociale en Italie. (*Ann. Nestlé*, 1953, 14.)
- FREUDENBERG, MARGRIT ESSER. — Deux cas de maladie de Cooley, chez deux frères habitant la partie allemande de la Suisse. (*Ann. Paediatr.*, 1942, 158, 128.)
- FRONTALI (G.). — Vues récentes sur l'anémie méditerranéenne. (*Sem. Hôp. Paris*, 1951, 27, 1.209.)
- FRONTALI (G.) et STEGAGNO (G.-A.). — Durée de vie du globule rouge dans l'anémie méditerranéenne. (*Helv. Paed. Acta*, 1951, 6, 4, 271.)
- GAJDOS (A.). — Les hémoglobines anormales au cours de certaines anémies. (*Sang*, 1953, 24, 2, 185.)
- GALLO (V.), NONATO (M.-G.). — Studi sulla soglia emolitica dei globuli rossi. Nota 7 : la soglia emolitica nelle Talassemia minima. (*Arch. Sc. Med.*, 1951, 91, 2, 152.)
- GATTO (I.). — Effetti della splenectomia nella malattia di Cooley. (*Bol. Soc. Italiana Biol. Sperim.*, 1946, 22, 8, 1.009.)
- Sulla ereditarietà dell'amalattia di Cooley. (*Minerva Med.*, 1948, 1, 7, 194.)
- Effetti della splenectomia sulla malattia di Cooley. (*Haematologica*, 1948, 31, 6, 623.)
- Forme ed ereditarietà della Talassemia. (*Policl. Inf.*, 1948, 16, 5, 236.)
- Genetica della Talassemia e della drepanocitosi. (*III^e Congrès Internaz. d'Igieno e Medicina Mediterranea*, 1951.)
- GIRAUD (P.), BERNARD (R.), BADETTI (L.). — Les anémies sévères du petit enfant. Bilan statistique. A propos de 100 observations. (*Pédiatrie*, 1954, 9, 5, 433.)
- GIRAUD (P.), ORSINI (A.), ROUSSEL (J.). — A propos de trois observations de maladie de Cooley. (*Pédiatrie*, 1950, 5, 2, 249.)
- GIRAUD (P.), ORSINI (A.), BADETTI (L.). — Observation d'une famille corse atteinte de thalassémie, 2 cas de thalassémie mineure, 2 cas de thalassémie majeure). (*Pédiatrie*, 1954, 9, 5, 517.)
- GOUTTAS (A.), TSERVRENIS (H.), POUNGOURAS (P.). — L'hémoglobine alcalino-résistante dans les anémies hémolytiques constitutionnelles. (*Sang*, 1952, 3, 290.)

- ITANO (H.-A.). — Human Haemoglobin. (*Sciences*, 1953, 117, 89.)
- JANBON (M.) et BERTRAND (L.). — Maladie de Cooley : Thalassémie majeure chez deux frères. (*Arch. Fr. Ped.*, 1952, 9, 4, 405.)
- JASO (E.), ALES REINLEIN (J.-M.), PARDO URDAPILLETA (J.). — El primer caso espanol de anemia de Cooley. (*Rev. Clin. Esp.*, 1942, 4, 6, 425.)
- KAPLAN (M.D.). — Clinical features of abnormal haemoglobins. (*Rapp. V^e Congr. Intern. Transf. Sang.*, 1954.)
- LAMY (M.). — Précis de Génétique Médicale. (Doin, éd., Paris, 1952.)
- Les développements récents de la génétique, leur application à l'Hématologie. (*Sang.*, 1954, 25, 4, 293.)
- LAMY (M.), BERNARD (J.), MALLARMÉ (J.), JAMMET (M.-L.), AUSSANAIRE (M.), BADOIT (J.-P.). — Anémie grave avec volumineuse splénomégalie érythroblastose chez deux jumeaux monozygotiques. Guérison par le traitement ferrique. (*Arch. Fr. Péd.*, 1953, 10, 8, 871.)
- L'HÉRITIER (Ph.). — Traité de Génétique. (Presses Universitaires de France, Paris, 1954.)
- LIQUORI (A.-M.). — Presence of foetal haemoglobin in Cooley's anaemia. (*Nature*, 1951, 167, 4, 249.)
- LIQUORI (A.-M.), BERTINOTTI (F.). — Ricerche chimico-fisiche sull'emoglobina del morbo di Cooley. (*Ric. Sci.*, 1951, 21, 7, 1.200.)
- LUDWIN (I.), LIMENTANI (D.), DAMESHEK (W.). — Linkage tests of mediterranean anaemia with blood groups, blood types, Rh factors and eye color. (*Amer. J. Human Genetics*, 1952, 4, 3, 182.) ✓
- MACIOTTA (G.). — Importanza di fattori costituzionali e ambientali nella origine dell'anemia eritroblastica cronica. (*Ann. Ital. Ped.*, 1949, 2, 4, 285.)
- MAGGIONI (G.), ASCENZI (A.). — Morbo di Cooley. (Abuzzini, éd., Roma, 1948.)
- MAESTRACCI (P.). — Essai de classification des anémies hémolytiques de l'enfant. A propos d'une observation d'anémie hémolytique. (*Thèse*, Marseille, 1944.)
- MALLARMÉ (J.). — Les dystrophies érythrocytaires des anémies hémolytiques constitutionnelles. (*Sang.*, 1950, 21, 2, 89.)
- MALLARMÉ (J.), MOULONGUET (A.). — La maladie de Di Guglielmo. (*Sem. Hôp. Paris*, 1947, 23, 20, 1.357.)
- MARMONT (A.), BIANCHI (V.). — La frammentazione globulare (« Schistomicrocitosi ») nel midollo della anemia tipo R.G.M. (*Prog. Méd.*, 1947, 3, 20, 606.)
- Mediterranean anaemia : Clinical and haematological findings and pathogenetic studies in the milder form of the disease. (*Acta Haematol.*, 1948, 1, 1, 4.)
- L'anemia mediterranea. Prospettive patogenetiche e nosologiche. (*Minerva Méd.*, 1948, 2, 33, 138.)

- MINNICH (V.), NA-NAKORN (S.), KOCHASENI (S.), CHONGCHAREONSUK (S.). — Mediterranean anaemia : A study of thirty two cases in Thailand. (*Blood*, 1954, 91, 1, 1.)
- MONTALENTI (G.). — Genetical problems of microcytaemia (or Talassaemia). (*V° Congrès Internat. Transf. Sang.*, 1954.)
- MOULINE ABDESSLAM. — A propos du premier cas de Thalassémie chez l'enfant Musulman Marocain. (Thèse du Doctorat en médecine, 25 juin 1956.)
- MOULONCUET (A.). — La maladie de di Guglielmo. (Thèse, Paris, 1944.)
- MOURANT (A.-E.). — Some aspects of the congenital abnormalities of haemoglobin synthesis. (*V° Congrès Internat. Transf. Sang.*, 1954.)
- NAPIER (L.-E.), SHORTEN (J.-A.) et DAS GUPTA (C.-R.). — Cooley's erythroblastic anaemia. (*Ind. Méd. Gaz.*, 1939, 74, 660.)
- NEEL (J.V.), VALENTINE (W.N.). — The frequency of Thalassaemia. (*Am. J. Med. Sc.*, 1945, 568.)
- Further studies on the genetics of Thalassaemia. (*Genetics*, 1947, 32, 1, 38.)
- NICOLAS-LEVESQUE (J.). — Maladie de Cooley : considérations pathogéniques. (Thèse, Montpellier, 1952, n° 100.)
- ORSINI (A.) et BADETTI (L.). — Nosologie, esologie, pathogénie des thalassémies. (*V° Congrès des Pédiatres de Langue Française. Rapports.*)
- PINNA (P.). — Risultati della prova di Coombs nell'eritroblastosi cronica del tipo Cooley. (*Ann. Ital. Ped.*, 1951, 4, 1, 60.)
- Condizioni di funzionalità cortico-surrenale nella malattia di Cooley e nella eritroblastosi subcronica. (*Ann. Ital. Ped.*, 1953, 6, 2, 125.)
- PIZON. — Manifestations osseuses de la maladie de Cooley. (*Pr. Med.*, 1953, 61, 20, 418.)
- PORTIER (A.), CABANNES (R.), MASSONAT (J.), ZÉVACO (P.). — Les syndromes hématologiques méditerranéens (Thalassémie) chez l'indigène Musulman Algérien. (*Ann. Méd.*, 1951, 52, 6, 608.)
- PORTIER (A.), MASSONAT (J.), ZÉVACO (P.). — Enquête sur la Thalassémie en Afrique du Nord. (*Algérie Méd.*, 1952, 56, 1, 23.)
- PORTIER (A.), MUSSINI-MONTEPELLIER, CABANNES (R.), MASSONAT (J.). — Les manifestations hépatiques de la Thalassémie. (*Algérie Méd.*, 1954, 58, 2, 177.)
- PROUTY (M.). — Familial erythroblastic (Cooley's) anemia in an american indian infant. (*Am. J. Dis. Child.*, 1950, 79, 1, 99.)
- RICH (A.). — Studies on the haemoglobin of Cooley's anaemia and Cooley's trait. (*Proc. Nat. Acad. Sc. US. Washington*, 1952, 28, 187.)
- RIETTI (F.). — 25 anni di studi sull'anemia emolitica con aumentata resistenza globulare. (*Prog. Med.*, 1950, 6, 11, 384.)
- Vecchio e nuovo in tema di anemia emolitica con resistenza globulare aumentata. (*G. Clin. Méd.*, 1951, 32, 1, 1.)

- RIETTI (J.V.). — Ictères hémolytiques à type macrocytaire avec augmentation de la résistance globulaire. (*Sang*, 1950, 21, 3, 195.)
- ROCHE (J.), DERRIEN (Y.), DIACONO (G.) et ROQUES (M.). — Sur les hémoglobines des thalassémiques; Thalassémies mineures et anémies méditerranéennes. (*Rev. Hémat.*, 1953, 8, 3, 282.)
- ROCHE (J.), DERRIEN (Y.). — Les hémoglobines humaines et les modifications physiologiques et pathologiques de leurs caractères. (*Sang*, 1953, 24, 2, 97.)
- Problèmes généraux posés par la pathologie des hémoglobines humaines. (*Rapport V^e Congrès Internat. Transf. Sang.*, 1954.)
- ROCHE (J.), DERRIEN (Y.), REYNAUD (J.), LAURENT (G.), ROQUES (M.). — Sur l'hétérogénéité des hémoglobines. Techniques et établissement des courbes solubilité et premiers essais de fractionnement. (*Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1953, 36, 1, 51.)
- ROSSI-FANELLI (A.), CAVALLINI (D.), DE MARCO (C.). — Sur la nature de l'hémoglobine contenue dans les hématies de malades atteints de thalassémie. (*V^e Congrès Internat. Transf. Sang.*, 1954.)
- ROUX (B.). — Répartition géographique de la tare thalassémique dans le monde. (*Thèse*, Marseille (en préparation), 1955.)
- SANSONE (G.). — Studio della sopravvivenza dei globuli rossi transfusi a soggetti con diversi tipi emoglobinici. Prime ricerche nel morbo di Cooley. (*Minerva Ped.*, 1951, 3, 14, 740.)
- SARROUY (Ch.), CABANNES (R.), MASSONNAT (J.), ZÉVACO (P.). — La Thalassémie de l'enfant indigène musulman Algérien. (*Arch. Fr. Péd.*, 1952, 9, 2, 140.)
- La Thalassémie de l'enfant indigène Algérien. (*Pédiatrie*, 1952, 7, 4, 553.)
- SCHAPIRA (G.), DREYFUS (J.-C.), KRUH (J.). — Physiopathologie de l'hémoglobine et du globule rouge étudiée à l'aide du Fe radio-actif. (*Sang*, 1953, 24, 2, 142.)
- SCHAPIRA (G.). — Les hémoglobines anormales. (*Journ. Ped. Clin. Med. Enf.*, 1954.)
- SCHAPIRA (G.), DREYFUS (J.-C.). — Groupes N-terminaux de l'hémoglobine de la maladie de Cooley. (*Rapp. V^e Congrès Internat. Transf. Sang.*, 1954.)
- SCHWARZ-TIENE (E.). — Anomalies héréditaires du désordre hématique dans l'anémie méditerranéenne de Cooley. (*Sang*, 1951, 22, 9, 713.)
- SERRA (F.). — Ricerche eritrocitometriche sui mali di anemia microcitica costituzionale. (*Policl.*, 1950, 57, 24, 785.)
- SILVER (H.-K.). — Mediterranean anaemia in children of non mediterranean ancestry. (*Am. J. Dis. Child.*, 1950, 80, 5, 767.)
- SILVEOTRONI (E.). — Moderni orientamenti sui fattori etiopatogenetici del morbo di Cooley. (*Policl.*, 1947, 54, 43, 1, 147.)
- Limiti e caratteristiche dell'anemia microcitica costituzionale. (*Minerva Med.*, 1948, 1, 13, 330.)

- SILVESTRONI (E.), BIANCO (I.). — Nuove ricerche sulla trasmissione ereditaria della microcitemia. (*Policl.*, 1947, 54, 50, 1.359.)
- Nuove ricerche su l'etiologica del morbo di Cooley e prime osservazioni sulla frequenza della microcitemia nel Ferrarese. (*Minerva Med.*, 1948, 1, 8, 205.)
 - La microcitemia complesso costituzionale ed ereditario di caratteri eritrocitari abnormi. (*Policl.*, 1949, 56, 5, 169.)
 - Ricerche sulla frequenza della microcitemia in alcune città dell'Italie continentale. (*Ric. Scient.*, 1949, 19, 3, 230.)
 - Contributions to the modern knowledge of certain diseases of the blood and constitutional hematological abnormalities. (*Sc. Med. Ital.*, 1951, 2, 2, 269.)
 - Sulla genetica della malattia microdrepa nocitica. (*Ric. Scient.*, 1952, 22, 7, 1.438.)
 - Alcuni nuovi dati sulla genetica della microcitemia. (*Ric. Scient.*, 1952, 22, 4, 711.)
- SILVESTRONI (E.), BIANCO (I.) et VALLISNERI (E.). — Nuevo contributo allo studio della questione genetica del morbo di Cooley. (*Minerva Ped.*, 1949, 1, 4, 136.)
- SINGER (K.), CHERNOFF (A.-I.) et SINGER (L.). — Studies on abnormal haemoglobins : Their demonstration in sickle-cell anaemia and other hemolytic disorders by means of alkali-denaturation. (*Blood*, 1951, 6, 413.)
- SINN (H.-I.). — Cooley's anaemia : report of a case. (*Med. J. Austr.*, 1949, 1, 18, 579.)
- SPAET (T.-H.). — Identification of abnormal haemoglobins by means of paper electrophoresis. (*J. Lab. Clin. Med.*, 1953, 41, 1, 161.)
- STURGEON (P.), ITANO (H.-A.), VALENTINE (W.-N.). — Chronic Hemolytic anaemia Associated with thalassaemia and sickling trait. (*Blood*, 1952, 7, 3, 350.)
- TERBUTT (A.-H.). — Mediterranean anaemia : report of three cases. (*Med. J. Austr.*, 1952, 1, 26, 885.)
- TOLENTINO (P.). — Prime osservazioni sulla fragilita meccanica degli eritrociti di soggetti normali e talassemici. (*Boll. Soc. Ital. Biol. Sperimentale*, 1950, 26, 252.)
- Elaborazione di un metodo quattitativo per le studio della fragilità meccanica degli eritrociti. (*Boll. Soc. Ital. Sperimentale*, 1950, 26, 251.)
- TOLENTINO (P.) et GALLO (V.). — Studio sulla soglia emolitica dei globuli rossi : nota 6 : La distribuzione di frequenza della soglia emlitica nella Talassemia major. (*Minerva Ped.*, 1950, 2, 12, 584.)
- TONI (G. de), SANSONE (G.), TOLENTINO (P.). — Clinique de la Thalassémie majeure. (*XV^e Congrès des Pédiatres de Langue Française. Rapports.*)

TRANERSE (P.-M. de) et COQUELET (M.-C.). — Hémoglobines anormales et leurs associations.

VECCHIO (F.). — Emoglobina alcali-resistente della anemia mediterranea, emoglobina fetale ed emoglobina normale. Studio comparativo elettroforetico. (XXIII^e Congrès Ital. Ped., 1954.)

— L'anomalia emoglobinica dell'anemia mediterranea. Caratteristiche chimique, biologiche ed elettroforetiche. (*Journ. Bioch. Italo-Franco-Helv.*, 1954.)

— Hemoglobine faetale et hémoglobine anormale des anémies méditerranéennes. (*Rapport V^e Congrès Internat. Transf. Sang.*, 1954.)

VECCHIO (F.) et BARBERGALLO (E.). — Ricerche serologiche sul potera antigene di taluni tipi emoglobina umana normali e patologici. L'emoglobina dell'anemia di Cooley e dell'anemia drepanocitica. (*Pediatrics*, 1950, 58, 7, 481.)

WHIPPLE (G.-H.) et BRADFORD (W.-L.). — Mediterranean disease-Thalassaemia (Erythroblastic anaemia of Cooley). (*Ped.*, 1936, 9, 279.)

WHITE (J.-C.), BEAVEN (G.-H.). — Detection and estimation of abnormal human haemoglobins. (*Rapport V^e Congrès Internat. Transf. Sang.*, 1954.)

ZÉVACO. — Contribution à l'étude de la Thalassémie chez l'indigène musulman Nord-Africain. (*Thèse*, Alger, 1952.)

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	11
OBSERVATIONS	13
DISCUSSION	29
— <i>Les anémies hémolytiques congénitales</i>	29
— <i>Les anémies hémolytiques acquises</i>	30
— <i>A quel type d'anémie pouvons-nous rapporter les cas observés.</i>	32
— <i>La thalassémie majeure</i>	33
CONCLUSION	47
BIBLIOGRAPHIE	49

